

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

750

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Emile, Paul MORENO

Né le 2 Décembre 1931 à GUISCARD (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS
D'UN CAS D'HISTIOCYTOSE**

Président : Monsieur LELONG (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne,
PARIS - VI*

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Emile, Paul M O R E N O

Né le 2 Décembre 1931 à GUISCARD (Oise)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

A PROPOS D'UN CAS D'HISTIOCYTOSE

-:-:-

Président : Monsieur LELONG (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHTER (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE
2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JANNON (P)
Médecine du Travail	DESOLLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obste- tricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (F)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

linique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
linique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
linique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
linique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
linique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
linique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
linique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
linique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
linique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
linique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
linique toxicologique	GAULTIER (M)
linique traumatologique	PADOVANI (P)
éméiologie médicale	DOMART (A)
éméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
linique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
giène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

édecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

anatomie	(CABROL (C)
	(GOUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS(Mlle P)
anatomie pathologique	(pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSE (F)

	MM.
Pathologie chirurgicale	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHTT (G)
Pathologie expérimentale	(AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK(J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFEROMM (R)
Pathologie médicale	(JOSEPH (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	(KREIS (B)
	(MEYER (A)
Psychiatrie	(RENAULT (P)
	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

MM.

Pathologie chirurgicale	(NATALI (J) (PELLERIN (D) (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) (BENHAMOU (J.P) (BERTHAUX (P) (BOIVIN (P) (CROSNIER (J) (HARTMANN (L) (LOEPER (J) (MAURICE (J) (MIKOL (Cl) (RICHTET (G)
Pathologie expérimentale	(AUSSANNAIRE (M) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H) (BRISSAUD (H) (BROCARD (H) (BUGE (A) (CATINAT (J) (CHRETIEN (J) (COBLENTZ (B) (CONTAMIN (F) (COURY (C) (ETIENNE (J.P) (FREZAL (J) (FRITEL (D) (HENNEQUET (A) (HIMBERT (J) (HOUSSET (E) (LAROCHE (Cl) (LESOBRE (R) (MACREZ (C) (MOREAU (L) (NICK(J) (ROYER (P) (TOURNEUR (R) (WOLFROMM (R)
Pathologie médicale	(JOSEPH (R) (LAFOURCADE (J) (LEPERCQ (G) (MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	{ MOZZICONACCI (P)
	{ POLONOVSKI (C)
	{ ROSSIER (A)
	{ VIALATTE (J)
Pharmacologie	{ BOISSIER (J)
	{ LECHAT (P)
	{ BARRES (G)
	{ DEJOURS (P)
	{ DURAND (J)
Physiologie	{ GIRARD m.conf.
	{ HUGELIN (A)
	{ SCHERRER (J)
	{ CHANTEUR (J)
	{ GOUGEROT (L)m.conf.
	pr.s.ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.)m.conf.
	{ MILHAUD (G)
	{ PELLERIN (P)
	{ ROUCAYROL (J.Cl)
	{ TUBIANA (M) m.conf.
	{ KREIS (B)
Pneumo phtisiologie	{ MEYER (A)
	{ RENAULT (P)
Psychiatrie	{ PICHOT (P)
	{ DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	{ DUCHE (D)
	{ FLAVIGNY (H)
	{ LAPRESLE (J)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F)
	{ CERNEA (P)
Stomatologie	{ CHAPUT (Mme A.)m.c.agr
	{ GRELIET (M)
	{ CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	{ LAMOTTE (M)
	{ MARCHE (J)
	{ AUVERT (J)
Urologie	{ MOULONGUET (A)
	{ QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DERBYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)	
	{ AMELINE (A)	pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)	
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)	
	{ RAMBERT (P)	
	{ THIEFFRY (S)	
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)	
	{ MAYER (M)	
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)	
	{ OFFRET (G)	
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique		MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture		LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique		BARUK (H)
Clinique urologique		KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)	Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)	Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE { BOLTANSKI (E) ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)	
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)	
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur HAHN (A)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)	
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)	
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)	
	{ QUIEVREUX (E)	

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

En témoignage de ma profonde re-
connaissance

A MES AMIS

A MA MERE

En témoignage de ma profonde et re-
connaissante affection

A MA FEMME

Profonde reconnaissance pour les sa-
crifices qu'elle s'est imposés et
pour l'aide affectueuse de chaque
instant qu'elle m'a prodigué dans
ce travail.

A MES DEUX PETITES FILLES

A Monsieur le Professeur Marcel LELONG

Professeur de la Clinique de Puériculture
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint Vincent de
Paul
Commandeur de la Légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il
m'a fait en acceptant de
présider cette thèse.
Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur RAMON

Chef du Service de Pédiatrie
Hôpital de Sens

Pour l'enseignement qu'il m'a
prodigué dans son service et
la confiance qu'il m'a témoi-
gnée, en me laissant le soin de
présenter cette observation.

Qu'il trouve ici l'expression
de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur GUBLER

Assistant d'anatomie pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chef de Laboratoire à l'Hospice
Saint-Vincent de Paul

Qui ne m'a pas ménagé un temps
précieux pour me conseiller
et me guider dans ce travail.

En témoignage de mon sincère
remerciement.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE SENS

Médecine M. le Docteur BERNARD

avec qui je regrette
d'avoir travaillé si
peu de temps.

M. le Docteur VILLAIN

M. le Docteur HENON

Chirurgie M. le Docteur BONNECAZE

M. le Docteur BLINDER

dont l'enseignement, les con-
seils et les encouragements
m'ont été précieux tout au
long de mon stage interné.

M. le Docteur CHRETIEN

Spécialités M. le Docteur PERETMERE

M. le Docteur CORNET

M. le Docteur CHABAT

A PROPOS D'UN CAS D'HISTIOCYTOSE
-:-:-

P L A N

INTRODUCTION

OBSERVATION

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

 Diagnostics évoqués

- Maladie de Hodgkin
- Maladie de Letterer-Siwe
- Granulome éosinophile
- Maladie de Hand-Schuller-Christian

COMMENTAIRE

- Historique
- Théorie dualiste
- Théorie uniciste - Rappel sur le système réticulo-histiocytaire
- Place de notre observation par rapport à ces deux théories

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL avec

- Les dyslipopéidoses
- La leucémie à monocytes
- Le réticulo-sarcome
- La maladie de Hodgkin

PRONOSTIC et TRAITEMENT

ETIOLOGIE

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

-:-

Depuis janvier 1960, il nous a été donné de suivre dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital de Sens le cas de la jeune Nadine R... atteinte d'une réticulopathie polymorphe dans ses aspects cliniques, évolutifs et biologiques.

Au cours de deux années d'observation, chaque examen est venu nous apporter un signe nouveau - fièvre au long cours - adénopathies cervicales - lacunes craniennes, un aspect histopathologique différent : Hodgkin - Letterer Siwe - "Réticulose" - Hand-Schuller-Christian, évoquant ainsi successivement une **réticulose** aiguë histiomonocytaire, puis un granulome éosinophile, enfin une maladie de Hand-Schuller-Christian.

C'est le mérite de notre maître le Docteur RAMON d'avoir attiré notre attention sur ce cas privilégié qui se situe à la frontière des différentes affections que l'on tend à grouper sous le terme d'Histiocytose X et qui illustre bien l'hypothèse de WALLGREN qui faisait, en 1940 déjà, du Hand-Schuller-Christian du Letterer-Siwe et du granulome éosinophile l'expression d'une même entité. Il semble que ce terme de réticulose X ou d'histiocytose X soit la meilleure dénomina-

tion actuelle puisque l'etiologie reste inconnue, mais si celle-ci etait decouverte l'unite de ces trois malades garderait sa valeur, car nous sommes dans les trois cas, en face d'une reaction du systeme reticulo-histiocytaire de type proliferatif. Comme le disait LICHTENSTEIN (50 ans apres la premiere description de HAND) c'est l'ubiquite du tissu reticulo-histiocytaire qui est en partie la cause du retard a la conception uniciste. Cette ubiquite a l'origine de localisations exclusives d'un meme processus a provoque un grand nombre de publications dans chaque branche de la medecine : dermatologie, radiologie, oto-rhino-laryngologie et ophtalmologie. Ceci eut pour corollaire une floraison de noms pour designer chaque forme :

La maladie de Letterer-Siwe herita ainsi de nombreuses denominations :

Maladie de Abt-Letterer-Siwe
Reticulo-histiocytose aiguë maligne
Reticulo-histio-monocytose aiguë maligne
Reticulo-endotheliiose maligne
Histiocytose non lipofidique

La maladie de Hand-Schuller-Christian pour sa part, celles de :

Reticulo-endotheliiose xanthomateuse
Reticulose lipofidique
Granulomatose lipofidique du squelette
Dysostose cranio-hypophysaire
Xanthomatose cranio-hypophysaire

et le granulome eosinophile, celles de :

Granulome solitaire des os
Granulome histiocytaire
Granulome reticulo-endothelial .

Ce sont les progrès de l'Anatomie pathologique et de l'Histochimie, l'étude plus complète des cas observés, les biopsies itératives, les autopsies mieux étudiées et plus systématiques qui ont apporté le matériel le plus important à l'édification de l'Unité de la maladie, en montrant des aspects histopathologiques semblables dans ces trois maladies.

Nous essaierons dans ce travail à l'appui de notre observation et en la rapprochant des travaux parus récemment sur le sujet de montrer l'unicité à la fois clinique et histopathologique des maladies de Letterer-Siwe, Hand-Schuller-Christian et granulome éosinophile.

Puis nous tenterons de substituer à la conception statique de ces trois affections une conception dynamique où l'aspect clinique, la localisation et la morphologie histopathologique sont fonction du degré de différenciation ou d'activité du système réticulo-endothélial, pouvant être modifiés par un facteur essentiel - la durée d'évolution - qui, en permettant des survies inespérées, crée peut-être de nouvelles formes cliniques.

OBSERVATION

-:-

L'enfant Nadine R... entre dans le service de Pédiatrie du Docteur RAMON le 8 janvier 1960, à l'âge de 13 mois, adressée par son médecin traitant le Docteur DAVID de Saint-Julien-du-Sault pour des adenopathies inguinales bilatérales d'apparition récente.

Il s'agit d'un premier enfant, né à terme le 12 décembre 1958, après une grossesse et un accouchement normaux, de parents non consanguins et dépourvus d'antécédents pathologiques notables.

Le développement staturo-pondéral et psychomoteur se sont faits normalement et l'enfant n'a strictement aucun passé pathologique.

° ° °

L'histoire de sa maladie remonte au début décembre 1960 par l'apparition d'une adénopathie inguinale gauche rapidement suivie d'une tuméfaction de l'aîne droite évoluant dans un climat discrètement fébrile, mais sans altération de l'état général. L'augmentation progressive des ganglions conduirent alors à l'hospitalisation.

A l'entrée : il s'agit d'une enfant de 13 mois pesant 8,300 kg pour 0,69 m discrètement pâle, présentant un petit train de fièvre à 38°, anorectique, dit la mère, depuis quelques temps.

- L'examen découvre deux volumineuses masses ganglionnaires dans chaque pli inguinal de la taille d'un oeuf de pigeon, mobiles, fermes, sans périadénite, discrètement sensibles.

Il existe également quelques ganglions occipitaux, cervicaux et un ganglion axillaire droit mais dont la petite taille (un pois) n'évoque pas une nature pathologique.

Pas de signes cutanés - pas de purpura, de pétéchiés, pas de cicatrices de "griffure" au niveau des membres inférieurs. Pas d'éruptions.

Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume.

La palpation abdominale ne révèle pas de tumeur perceptible. Le petit bassin est libre et souple ; l'appareil génital normal.

L'examen cardiovasculaire est normal, la tension artérielle à 8-3.

Il n'existe pas de signes pathologiques pulmonaires ni cliniques, ni radiographiques.

L'examen neurologique est normal.

- Les examens complémentaires montrent :
- des réactions tuberculiniques négatives, Patch et I D 50 U négatifs
- un Dye-test de toxoplasmose (Dr.DESMONTS) négatif

- une réaction de Paul et Bunnell négative
- la radiographie du crâne ne montre pas de calcifications toxoplasmiques, pas de lacunes crâniennes
- les urines sont normales, l'urée sanguine à 0,20 g/l

- Le bilan sanguin par contre montre :

. une petite anémie : 3.750.000 G.R.

. sans leucocytose : 7.950 G.B.

mais avec inversion de

formule : 58 p.cent de polynucléaires

3 p.cent d'éosinophiles

39 p.cent de lymphocytes

. sans plaquettopénie.

- La ponction tibiale ramenant une moelle riche mais normale permet d'écarter l'hypothèse d'une leucose aleucémique.

- Un adénogramme est alors pratiqué :

- la culture en reste négative

- la cytologie par contre y révèle la présence de grandes cellules claires à noyau bourgeonnant de type sternbergien au sein de nombreuses cellules éosinophiles.

- La biopsie ganglionnaire effectuée le 18 janvier 1960 semble affirmer le diagnostic de Maladie de Hodgkin (Dr. HABIB).

"Malgré la conservation de quelques follicules lymphoïdes, il existe un remaniement important de la structure normale du ganglion; il existe en particulier une intense prolifération de cellules réticulaires dont certaines ont des nucléoles volumineux et des noyaux à contours irréguliers, quelques mitoses anormales sont présentes. Notons d'autre part, une

intense éosinophilie.

Il s'agit certainement d'une affection maligne de type "réticulose" et plus probablement d'une maladie de Hodgkin en raison de l'éosinophilie et de l'aspect sternbergofide de certaines cellules réticulaires et malgré la conservation de certains follicules lymphoïdes."

L'enfant va rester dans le service trois mois du 8 janvier au 11 mars.

Pendant la phase initiale d'investigations paracliniques, on assiste :

- à une augmentation discrète mais indiscutable du volume des adénopathies non seulement inguinales, mais axillaires.

- à une stagnation pondérale
- à un certain déclin de l'état général
- à la persistance de l'état fébrile au long cours.

- Un traitement cortisonique 15 mg pro die poursuivi jusqu'à la fin janvier entraîne une nette amélioration de l'état général, une chute de la vitesse de sédimentation à 12 mn, une réascension des globules rouges à 5.400.000, mais reste sans aucun effet sur les adénopathies qui continuent à augmenter notamment dans le territoire axillaire droit. On voit même apparaître des ganglions dans le territoire axillaire gauche.

- Devant cet échec, on décide d'utiliser la radiothérapie en 4 champs de 6 cm x 6 cm, 2 inguinaux et 2 axillaires. A raison d'un champ irradié chaque jour par 200 r, l'enfant reçoit ainsi en deux mois 2.000 r par champ.

Cette thérapeutique est supportée sans incidents locaux ni généraux, sans anémie et entraîne une fonte spectaculaire des adénopathies. Les ganglions axillaires disparaissent et les ganglions inguinaux se réduisent à de petites masses dures de la taille d'un noyau de datte.

L'enfant quitte le service le 11 mars 1960, en très bon état général, sans aucun signe nouveau et notamment sans signes de diffusion hépato-splénique ou pulmonaire.

°°°

Le 31 août, soit neuf mois après le début de la maladie, cinq mois après la stabilisation obtenue par la radiothérapie, l'enfant est à nouveau admise dans le service pour récurrence des adénopathies inguinales gauches qui sont réapparues progressivement mais sans fièvre et sans accélération de la vitesse de sédimentation.

A l'entrée : l'enfant est en état général moyen, discrètement hypotrophique, avec une peau flasque et un aspect malingre. Elle présente surtout dans l'aîne gauche trois petits ganglions de la taille d'une noisette, mobiles et insensibles, à droite deux ganglions de plus petite taille.

Les autres aires ganglionnaires sont libres.

La rate est percutable sur trois travers de doigts. Le foie est normal.

La numération formule sanguine ne montre pas d'anémie : 5.440.000 globules rouges, mais une discrète leucocytose : 10.800 globules

blancs a polynucléaires 82 p.cent sans éosinophilie.

L'adénogramme est superposable au premier par sa richesse en éosinophiles et la présence de cellules sternbergiennes.

Une nouvelle biopsie pratiquée (Dr. GUBLER) semble montrer un aspect un peu différent :

"Le fragment ganglionnaire examiné présente une architecture nettement reconnaissable avec des follicules lymphoïdes bien individualisés. Il existe dans les travées, une prolifération de grandes cellules claires à noyau volumineux avec une chromatine fine ayant une morphologie typiquement réticulaire. Par place, on note la présence de quelques cellules éosinophiles. Malgré cela, l'aspect général n'est pas celui d'un granulome. La capsule ganglionnaire est très épaissie, contenant de nombreux vaisseaux à parois hyalines en rapport sans doute avec la radiothérapie. Ce ganglion présente donc une prolifération réticulaire et éosinophilique très marquée, sans sclérose, sans bouleversement architectural, ce qui n'est pas en faveur d'une maladie de Hodgkin".

"Les appositions ganglionnaires sont constituées de plages de grandes cellules à noyau régulier ovoïde, à chromatine liée, oedémateuse avec un cytoplasme abondant faiblement basophile. On y rencontre également quelques polynucléaires neutrophiles et surtout de nombreux éosinophiles uni ou plurisegmentés. L'aspect des appositions est beaucoup plus évocateur de lympho-granulomatose maligne".

L'examen radiographie du squelette surtout révéla des faits nouveaux, sous forme de lacunes.

osseuses à l'emporte pièce.

- l'une est assez discutable et mal visible au niveau de L 3
- les deux autres siègent au niveau du crâne, l'une au niveau du pariétal droit à 2 cm environ du bregma, à cheval sur la scissure coronale, l'autre au niveau du pariétal gauche, près de l'astérion. Elles ont environ 10 mm de diamètre et sont de petites pertes de substance, arrondies, homogènes, sans condensation péricavitaire.

Une des lacunes est l'objet d'une biopsie (Dr. GUBLER).

"La biopsie osseuse crânienne examinée et coupée en série est constituée par un os de type Haversien peu modifié dans sa structure. Sur quelques fragments, néanmoins, les canaux sont un peu élargis avec présence d'ostéoclastes et image de résorption. Les cavités médullaires qui, dans leur ensemble, sont le siège d'une certaine fibrose contiennent des éosinophiles groupés en petits amas sans former de véritable granulome avec cellule éosinophile de grande taille et sclérose périgranulomateuse.

Ces aspects permettent d'affirmer qu'il existe au contact de la biopsie examinée une lésion osseuse dont témoignent l'ostéoclasie et l'éosinophilie. Cette lésion osseuse est sans doute un granulome éosinophile".

On institue un traitement par le cortancyl (15 mg) et hexacycline du 21 septembre au 3 novembre. Sous l'effet du traitement les ganglions, cette fois-ci, diminuent, mais au creux inguinal gauche persistent deux ganglions plus gros que normalement.

Les numérations globulaires et formules sanguines pratiquées pendant l'hospitalisation, ainsi que les vitesses de sédimentation sont normales.

L'enfant sort le 6 novembre 1960, en bon état général ; elle a pris 500 grammes en deux mois, il n'y a plus de ganglion appréciable, pas de grosse rate, les lacunes osseuses craniennes ont diminué.

° °

Le 9 mars 1961, l'enfant est à nouveau hospitalisée, mais pour un bilan. Dans l'intervalle trois numérations sanguines sont effectuées et seule une éosinophilie variant entre 3 p.cent et 4 p.cent attire l'attention ; les vitesses de sédimentation sont normales.

Nous sommes en présence d'une enfant de 2 ans, 10 mois, pesant 9,800 kg pour une taille de 0,83 m, hypotrophique, un peu maigre et dénutrie.

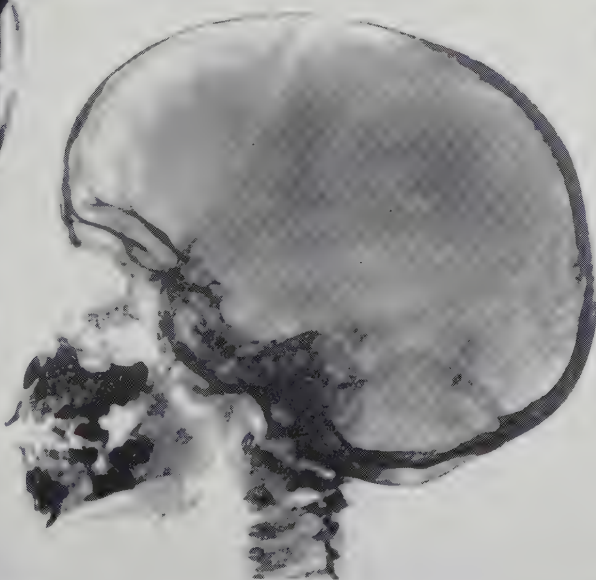
L'examen somatique est strictement normal ; seul un ganglion inguinal gauche et un ganglion occipital, augmentés de volume, durs, mobiles, sans péri-adénite ont une valeur pathologique.

Un prélèvement est fait au niveau de ces deux ganglions :

"Les différents prélèvements examinés sont constitués par des masses ganglionnaires remaniées surtout au niveau des ganglions in-



21.8.60 : Lacunes crâniennes (côté lat.) -
 10 après le bregma / 20 après le mastoïde



25.2.62 : Lacune crânienne temporelle

guinaux par une prolifération de grandes cellules à cytoplasme clair, parfois confluent pour former des cellules géantes multinucléées. Cette prolifération réticulaire n'est pas anarchique et ne donne pas sur le plan architectural l'impression de malignité ; tantôt elle est diffuse, occupant tout le ganglion, mais sans en augmenter le volume, sans franchir la capsule, tantôt elle est circonscrite en masses nodulaires volontiers sous-capsulaires, parfois elle s'étale en travée dont la disposition rappelle celle des sinus".

"Les cellules constitutives ont un noyau vésiculeux avec une chromatine fine ne présentant que de rares atypies nucleaires. Le cytoplasme surtout est tantôt finement grenu, tantôt parsemé de micro-vacuoles, rappelant les aspects observés au cours des réticuloses de surcharge. Il n'a pas été observé de granulome polymorphe, ni d'infiltration éosinophile particulière".

"Deux faits par contre frappent : d'une part l'importance de la distension des sinus lymphatiques qui contiennent souvent des cellules réticulaires, d'autre part l'existence dans le conjonctif et dans le tissu lymphoïde de masses amorphes qui ressemblent à des dépôts pigmentaires.

Aspect ganglionnaire de réticulose de surcharge très en faveur compte tenu des antécédents d'une maladie de Hand-Schuller-Christian".

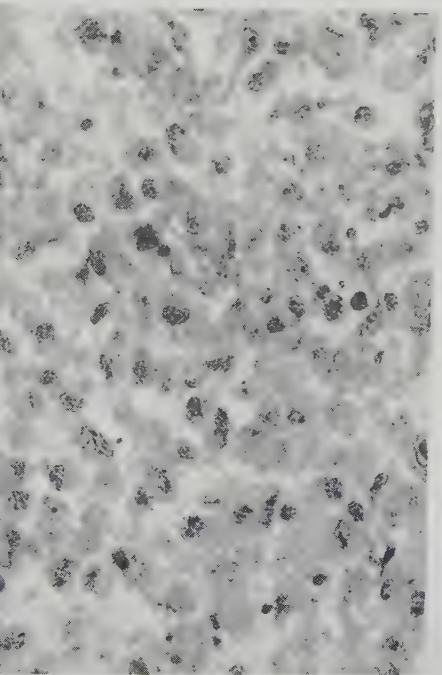
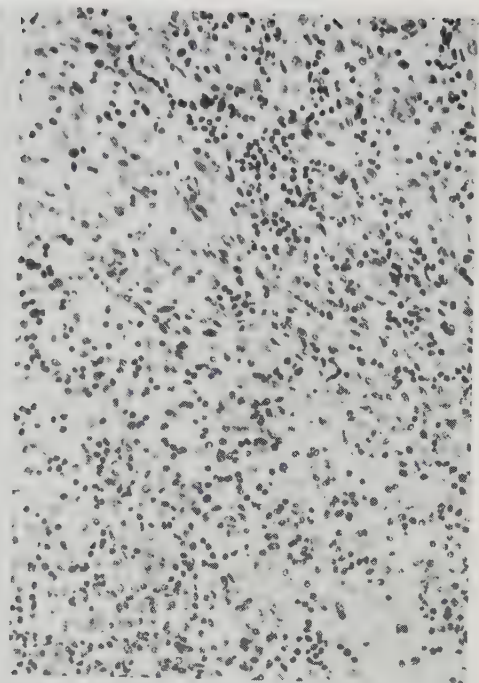
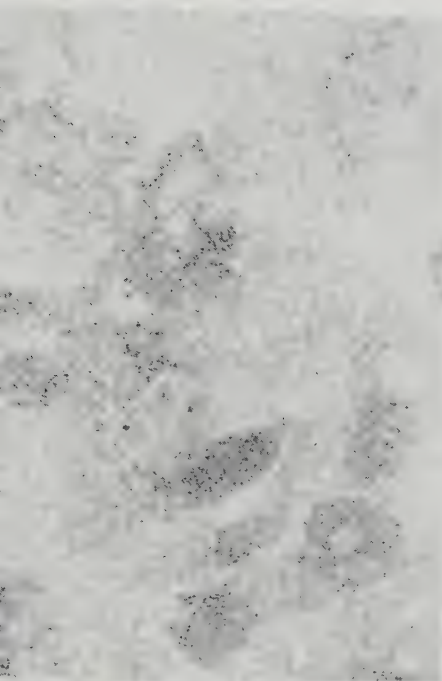
Un examen radiologique du squelette montre toujours une lacune crânienne pariétale droite, en régression depuis son dernier séjour. L'enfant sort le 18 mars 1961.

Cellules réticulaires
engraissés x 1100

Granulome polymorphe avec
cellules géantes x 90

Plages de cellules
réticulaires dans les
sinus x 160

Granulome polymorphe avec
cellules géantes x 480



L'enfant est revu le 31 juin 1961 ; elle pèse alors 10,800 kg pour une taille de 0,86 m. L'examen somatique est normal ; pas de récurrence ganglionnaire, ni d'hépatomégalie, ni de splénomégalie. La radiographie pulmonaire est normale ; au niveau du crâne, la lacune existante a encore régressé, mais on croit voir, en plein pariétal gauche, une nouvelle localisation. La numération sanguine montre une leucocytose discrète, mais avec 14 p.cent d'éosinophilie. La vitesse de sédimentation est normale. L'enfant sort le même jour.

° °

Le 16 septembre 1961, l'examen somatique est normal. Une formule sanguine montre toujours une leucocytose discrète, mais on ne retrouve pas d'éosinophilie ; la radiographie du crâne montre la disposition des premières lacunes, mais au centre du pariétal gauche les soupçons se confirment, on distingue nettement une lacune de petite dimension.

° °

Le 2 mars 1962, l'examen clinique est strictement normal ; pas de gros foie, ni de grosse rate, pas d'adénomégalie. La radiographie complète du squelette ne montre pas de nouvelle lacune ; la radiographie du crâne montre une régression importante de la dernière lacune. Des examens complémentaires, on notera une éosinophilie à 9,5 p.cent.

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

-:-

Nous avons donc suivi pendant plus de deux ans le cas de la petite Nadine R..., âgée de 13 mois lors du premier examen.

Actuellement, à 3 ans $\frac{1}{2}$, nous ne dirons pas qu'elle est guérie, mais qu'elle présente toutes les apparences de la guérison.

Durant cette période d'observation, la maladie en cause, nous est apparue successivement sous deux aspects différents :

- Le premier aspect, au début, fut celui d'une affection maligne avec l'impression d'une évolution fatale à breve échéance.
- Le deuxième aspect fut celui d'une affection chronique ne mettant pas immédiatement le pronostic vital en jeu.

Nous verrons que dans la première phase deux diagnostics ont été retenus :

- Maladie de Hodgkin
- Maladie de Letterer-Siwe

et que dans la seconde ce furent les diagnostics de :

- Maladie de Hand-Schuller-Christian
- GRANULOME EOSINOPHILE

sans qu'à aucun moment de l'évolution, la clinique ou l'histologie ne nous ait permis d'affirmer l'un de ces diagnostics.

Sur le plan clinique :

Notre petite malade s'est présentée tout d'abord à nous comme une enfant :

- en mauvais état général
- subfébrile
- hypotrophique
- pâle
- présentant des adénomégalias inguinales très importantes et cervicales plus discrètes

- En faveur de la maladie de Hodgkin, nous avons :

- ce tableau clinique alarmant
- ces adénopathies inguinales importantes

avec en tête cependant la notion que dans cette maladie, c'est le territoire cervical qui est le plus souvent atteint initialement dans les formes à début ganglionnaire.

- A l'encontre de ce diagnostic nous avons :

- un argument statistique : le nourrisson est en effet rarement touché. CHARACHE, en 1946, en revoyant la littérature mondiale, ne colligeait que 8 cas d'enfants de moins de 2 ans $\frac{1}{2}$ atteint de maladie de Hodgkin.

- l'absence de prurit
- l'absence d'éosinophilie sanguine bien que chez le jeune l'éosinophilie manque souvent
- par ailleurs, les formes à début inguinal sont en général des formes à dissémination rapide et à diffusion ubiquitaire. Or,

il n'existait :

- . ni grosse rate
- . ni gros foie
- . ni leucocytose

- l'évolution par la suite ne devait pas se faire dans le sens d'une généralisation du processus.

Cependant ce n'est pas sur la clinique que nous comptons pour éclairer le problème, et c'est à l'histologie que nous avons demandé des arguments solides.

Sur le plan histologique :

La réponse à une première ponction ganglionnaire fut :

"présence de cellules suspectes de type Sternberg"

Devant ces résultats, nous décidions de faire une biopsie ganglionnaire ; le premier ganglion examiné, ganglion faisant partie du groupe inguinal gauche, était de la grosseur d'un oeuf de pigeon, ferme, sans périadénite. L'histologie répondait :

"intense prolifération réticulaire, intense éosinophilie, cellules d'aspect sternbergoïde, mitoses anormales"

Les conclusions étaient partagées entre une affection maligne à type de "réticulose" et une maladie de Hodgkin.

- En faveur de ce diagnostic, nous avons l'aspect de certaines cellules, mais on sait combien il est difficile histologiquement de distinguer une cellule géante d'une cellule

de Sternberg d'autant que les histologistes ne sont pas d'accord sur la définition de cette cellule, non pas tant dans sa forme typique, que dans les formes jeunes et intermédiaires avec la cellule réticulaire dont elle dérive.

Dans un but de diagnostic hyperprécoce, les histologistes ont donc cherché à percevoir les premières manifestations de la maladie de Hodgkin dans les toutes premières étapes de la formation de la cellule de Sternberg. Ainsi pour Pautrier "Les cellules réticulo-endothéliales à noyau volumineux limité par une membrane nucléaire nette, à réseau chromatinien abondant et délicat en dentelle, avec un ou deux gros nucléoles sont des cellules souches de la cellule de Sternberg".

Or, que nous fut-il répondu par l'histologie ?

"Cellules géantes claires de type réticulaire, à noyau volumineux avec un chromatine fine ... dont certaines ont des nucléoles volumineux"

Quant aux appositions ganglionnaires, elles montraient :

"Un aspect beaucoup plus évocateur de lymphogranulomatose maligne". Etions-nous à l'un des premiers stades de la classification de PAUTRIER allant de 1 à 10, c'est-à-dire au stade de la cellule réticulaire souche, précurseur de la cellule de Sternberg ?

Avions-nous affaire aux "Junge Sternberg Zelle" de STAHEL ou encore aux "Endotheliose Reticulum Zellen" de Tischendorf ?

Mais PAUTRIER lui-même nous dit :

"Admettre l'existence d'un Hodgkin sans cellules de Sternberg serait ouvrir une porte dangereuse à des erreurs de diagnostic".

Nous ne l'affirmions pas non plus dans notre cas, mais avons toutes les raisons de le craindre.

Cette difficulté à affirmer le diagnostic de cellule de Sternberg a incité les auteurs à ne pas se contenter de ce seul signe cyto-
logique, mais à exiger "la constatation de certaines altérations spécifiques d'ordre architectural". Quelles sont-elles ? Il y en a quatre :

- bouleversement de la structure ganglionnaire
- polymorphisme cellulaire
- sclérose
- absence de nécrose

Si nous avons commencé à douter du diagnostic de Hodgkin, c'est en raison de :

- l'absence de bouleversement architectural malgré "un remaniement important du ganglion"
- l'absence de "granulome polymorphe"
- l'absence de sclérose

doute teinté cependant d'appréhension en raison des formes atypiques de la maladie où l'on ne rencontre sur les coupes que des cellules réticulaires et des éosinophiles.

Ainsi, en résumé, nous avons en faveur du diagnostic de maladie de Hodgkin

I°- Cliniquement :

- Un état subfébrile avec atteinte de l'état général

- Des adénopathies inguinales importantes
- 2°- Histologiquement :
- Des cellules vraiment très sternbergoides d'aspect
- Un certain "remaniement architectural"
- Des éosinophiles en nappe

3°- Au point de vue thérapeutique :

- L'évolution rapidement favorable sous l'effet de la radiothérapie, et l'on sait qu'"il existe peu d'affection où les rayons X donnent des résultats aussi nets et aussi rapides que dans la maladie de Hodgkin lors de sa première poussée".

Toutefois à l'encontre de ce diagnostic nous avons :

1°- Cliniquement

- La notion d'âge
- La localisation inguinale primitive des adénopathies

2°- Histologiquement :

- L'absence de polymorphisme cellulaire
- L'absence de bouleversement vrai de l'architecture ganglionnaire
- L'absence de cellule de Sternberg typique
- L'absence de sclérose

Mais, si nous avons quantitativement égalité de signes pour et de signes contre, qualitativement, la valeur des arguments contre était plus forte.

Donc, sans éliminer formellement ce diagnostic, nous nous devons de chercher non pas dans une autre direction, mais dans le voisinage, car, parlant des formes bénignes de

la maladie de Hodgkin, Robert CLEMENT dit :

"Le diagnostic histologique de l'avis même des anatomopathologistes les plus distingués est parfois très difficile, notamment avec les réticuloses subaiguës".

Dans une observation présentée auparavant, cet auteur s'était trouvé en face du même problème diagnostique et pensait que nombreux cas semblables avaient été pris pour des maladies de Hodgkin.

KERNEIS écrit sur le même sujet :

"Les frontières entre la maladie de Hodgkin et la réticulose maligne sont très délicates à définir".

Si parmi les cinq histopathologistes consultés dans notre cas, il y eut deux réponses en faveur du Hodgkin, l'une d'entre elles évoquait le deuxième diagnostic soulevé par notre observation : la maladie de Letterer-Siwe.

o°o

Avant d'envisager ce diagnostic, remarquons la diversité des réponses des histologistes et répétons après VESLOT qu'

"en aucun cas, en présence d'une coupe, l'histologiste n'est capable de se prononcer sur le type clinique et l'allure évolutive de la maladie".

Quels signes présentait notre malade en faveur de la maladie de Letterer-Siwe ?

Cliniquement :

- Le jeune âge (13 mois)
- La fièvre
- L'atteinte de l'état général
- L'adénomégalie importante
- L'expression d'issue fatale à brève échéance

Mais cependant, des signes importants manquaient :

- L'hépto-splénomégalie
- Le purpura d'un caractère si spécial dans le Letterer-Siwe, car chaque élément, constitué par une papule, a un siège caractéristique : le tronc et le cou, n'atteignant les membres qu'aux plis de flexion réalisant ce que GLANZMAN a appelé un "véritable purpura des plis".

- Les localisations osseuses.
- L'anémie
- Les localisations pulmonaires qui se manifestent par une toux quinteuse, mais sont le plus souvent une découverte radiologique.

Histologiquement, nous avons vu plus haut que le ganglion examiné présentait une intense prolifération réticulaire faite de grandes cellules claires à protoplasme vacuolaire, une intense prolifération éosinophile, des cellules d'aspect sternbergoïde et des mitoses anormales. L'histologie de la maladie de Letterer-Siwe nous apprend que les organes atteints sont envahis d'éléments cellulaires identiques : grandes cellules claires réticulaires à noyau chromatique et à protoplasme vacuolaire. Nous n'étions donc pas en face d'un aspect typique ; si nous avons bien une

prolifération réticulaire intense, la prolifération éosinophile particulièrement importante ne cadrerait pas avec ce diagnostic.

En résumé, en faveur du Letterer-Siwe, nous avons :

- La fièvre et l'altération de l'état général
- La prolifération réticulaire importante
- L'aspect de "réticulose" maligne que certains histopathologistes consultés avaient noté sur les coupes.

Mais à l'encontre, nous pouvions noter :

- L'absence de dissémination ubiquitaire des lésions
- L'absence notamment de localisations cutanées (élément de grosse valeur)
- La prolifération éosinophile

Nous en étions là au début de la maladie. Les autres diagnostics possibles : leucémie, lymphogranulomatose bénigne éliminés, un facteur allait jouer en notre faveur : le temps et son corollaire l'évolution. Nous reprendrons le mot de notre Maître "le temps mettra les histologistes d'accord", traduisant d'avantage nos hésitations que nos doutes sur la valeur de l'histologie qui, dans sa recherche du stade zéro de la lésion, risque toujours plus l'inexactitude.

Notre petite malade est restée lors de son premier séjour deux mois dans le service pendant lesquels elle fut traitée par corticothérapie et radiothérapie locale.

A sa sortie, l'état général était bon, mais nous n'avions pas la sensation de guérison,

malgré la fonte des adenopathies. Aussi fut-elle suivie chaque mois par des numérations-formules sanguines et des vitesses de sédimentation, ce qui devait nous confirmer l'impression de passage à une affection chronique.

o°o

Six mois après, nous revoyions la petite Nadine, pour une récurrence ganglionnaire inguinale gauche, mais sans aucune atteinte de l'état général. Cependant, l'aspect histologique des biopsies ganglionnaires était à nouveau évocateur de lymphogranulomatose maligne. Un fait capital était apparu : une localisation nouvelle sous forme de lacunes osseuses qui n'existaient pas lors du premier examen.

Les radiographies du crâne montraient deux images d'ostéolyse à limite nette.

- L'une au niveau du pariétal droit, à deux centimètres environ de la suture sagittale et empiétant sur la suture coronale ; de forme régulièrement ovoïde, cette lacune avait 1,5 cm de longueur sur $\frac{1}{2}$ cm de hauteur, sans image de réaction périlacunaire.

- L'autre au niveau du pariétal gauche, sur la suture lambdoïde, très près de l'astérion, de forme régulièrement ovoïde, de transparence moindre aux rayons X que la précédente, avait environ 8 mm sur 5 ; on notait à sa périphérie un fin liseré plus dense.

Ce fut pas une découverte d'examen radiologique systématique, car aucune tumefaction molle

au niveau du crâne, ni aucune douleur n'attirèrent l'attention. Avant que nous parvienne le résultat de la biopsie d'une des lacunes crâniennes, nous nous sommes posés deux questions, ce que l'aspect des lésions d'ostéolyse nous permettait de faire et ce que les deux diagnostics évoqués lors du premier séjour nous incitaient à faire :

1°- Pouvait-il s'agir d'une localisation osseuse de la maladie de Hodgkin ? On sait que les localisations au squelette sont assez fréquentes, mais la localisation la plus souvent observée est vertébrale.

2°- Pouvait-il s'agir d'une localisation osseuse d'un Letterer-Siwe ? Nous savons que c'est aussi une localisation fréquente de cette maladie, le crâne étant ici le plus souvent atteint, mais nous avons un argument évolutif tout à fait en défaveur de ce diagnostic ; l'enfant était en bon état général quoique hypotrophique après six mois de maladie.

Mais le résultat de la biopsie osseuse devait ne confirmer aucune de ces deux hypothèses ; en effet la réponse est : granulome éosinophile.

Que savons-nous de la clinique, de la radiologie et de l'évolution du granulome éosinophile ?

Cliniquement, il peut :

1°- Etre localisé à l'os exclusivement

2°- Avoir des localisations osseuses et extra-osseuses (poumons, rate, ganglions, lymphatiques, peau ...)

3°- Avoir des localisations extra-osseuses exclusives, uniques ou multiples (poumons, épiderme, ganglions, rate, estomac, intestin grêle, foie ...)

Dans sa localisation osseuse, on peut le déceler à la palpation sous la forme d'une tuméfaction des parties molles recouvrant une perte de substance radiologique. Le caractère fondamental évolutif du granulome est sa bénignité avec des réserves cependant pour certaines localisations et en particulier pour ses formes à localisations viscérales multiples.

Nous avons pratiqué régulièrement des numérations-formules sanguines et à aucun moment ne fut notée d'éosinophilie sanguine importante ; mais la plupart des auteurs sont d'accord sur l'inconstance de ce signe et sur la réalité de décharges intermittentes d'éosinophiles ; en anticipant sur le cours de notre observation, nous avons remarqué à deux reprises une éosinophilie à 14 p.cent une première fois et à 9 p.cent la seconde, sans qu'on ait la notion de parasitose intestinale à ce moment. Entre ces poussées, l'éosinophilie était normale. Quelle est l'origine de l'éosinophilie tissulaire si elle n'est pas sanguine comme le pense WALLGREN ?

Il semble pourtant que cette hypothèse soit inexacte puisque l'éosinophilie sanguine est rarement retrouvée chez des sujets qui présentent une eosinophilie tissulaire. Mais il semble que des arguments plus sérieux puissent être avancés. BEZANCON est partisan de l'origine locale histiocytaire des éosinophiles "le leucocyte éosinophile n'appartient pas à la série granuleuse, c'est une cellule conjonc-

tive, c'est un histiocyte" ; le noyau des éosinophiles tissulaires est un noyau d'histiocyte et non de polynucléaire ; d'autre part BRULE, HILLEMAND et DELARUE ont décrit l'apparition brusque, à caractère exp'osif des granulations éosinophiles dans le protoplasme des histiocytes : "les granulations acidophiles sont des produits d'élaboration intracellulaire capables d'apparaître dans n'importe quelle cellule mésenchymateuse ou même épithéliale". Nous retiendrons l'hypothèse de BEZANCON sur cette réaction : "Ce serait la réponse du tissu mésenchymateux à certaines agressions et se classerait donc, en s'opposant à elle, dans le même cadre que la réaction suppurative qui met en jeu uniquement les neutrophiles". LAYANI et ASCHKENASY, dans un article plus récent, insistent aussi sur le fait que l'absence habituelle d'éosinophilie sanguine et médullaire ou tout au moins leur caractère modéré et transitoire est nettement en faveur de l'origine purement locale des éosinophiles". L'éosinophilie sanguine constatée ne serait-elle pas secondaire à l'éosinophilie tissulaire provenant de la libération des éosinophiles ?

Il ne nous était pas possible de dissocier cette nouvelle manifestation de la première apparue six mois auparavant mais toujours évolutive puisque, au moment de cette découverte radiologique, il y avait légère récidence ganglionnaire. Comment les associer, si ce n'est en pensant que nous avions à faire à un granulome éosinophile avec localisation ganglionnaire. L'histologie nous l'interdisait, nous n'avions pas l'aspect au niveau des ganglions d'un granulome éosinophile. Si nous étions toujours sans diagnostic, nous avions la satis-

faction d'avoir une petite malade dont l'état présent ne nous donnait pas d'inquiétude.

Nous avons suivi radiologiquement l'évolution de ces lacunes :

- Un mois après, les deux images radiologiques avaient évolué dans le même sens, diminution de taille, aussi de transparence, ce qui est, il est vrai, plus difficile à juger en raison des différences possibles de pénétration des rayons X.

- Deux mois après, la lacune pariétale droite avait disparu, tandis que la pariétale gauche était en régression.

- Cinq mois après, on notait une réduction de taille de la lacune pariétale.

- Un an après, il ne reste plus qu'une image d'ostéolyse de 4 mm sur 2.

- Le 16 septembre 1961, c'est-à-dire treize mois après les découvertes radiologiques, les anciennes lacunes ont entièrement disparu, mais une nouvelle zone d'ostéolyse régulière, de forme ovoïde de 1,5 cm siège dans la fosse temporale du pariétal gauche.

- Le 21 février 1962, le radiologue répond, après un nouveau cliché :

"La petite lacune visible dans la région pariétale est actuellement bien estompée ; elle n'est plus visible que sous la forme d'une petite zone de tonalité plus claire à contour dense". A ce moment là, une radiographie de tout le squelette n'a pas montré d'autre image lacunaire.

L'évolution de ces lésions nous a fait parvenir au terme de cette observation, car nous n'avons pas voulu morceler leur étude, mais en cours d'évolution, six mois après l'apparition de la première lacune crânienne, c'est-à-dire 15 mois après le début de la maladie, nous revoyions Nadine R..., alors âgée de deux ans et 4 mois, davantage pour un bilan que pour une récurrence.

Son état général était bon et n'inquiétait pas sa famille, cependant à l'examen on notait :

- une adénomégalie inguinale gauche et occipitale droite
- une lacune pariétale gauche comme nous l'avons vu plus haut.

Histologiquement les deux biopsies ganglionnaires montraient une fois de plus un aspect différent des examens précédents !...

"prolifération de grandes cellules à cytoplasme clair, parfois confluant pour former des cellules géantes multinucléées. Cette prolifération réticulaire n'est pas anarchique et ne donne pas sur le plan architectural l'impression de malignité et ne franchit pas la capsule ... les cellules constitutives ont un noyau vésiculeux avec une chromatine fine, le cytoplasme surtout est tantôt finement grenu, tantôt parsemé de micro-vacuoles rappelant les aspects observés au cours des réticuloses de surcharge. Il n'a pas été observé de granulome polymorphe, ni d'infiltration éosinophilique particulière". Conclusion : "Aspect ganglionnaire de réticulose de surcharge très en faveur, compte tenu des antécédents d'une maladie de Hand-Schüller-Christian".

Un quatrième diagnostic nous était proposé.

Quels arguments avions-nous en sa faveur ?

Cliniquement :

- les adénopathies
- le retard de croissance

Histologiquement :

- le dernier aspect observé, tout à fait en faveur de ce diagnostic.

Sur le plan évolutif :

- la chronicité.

Mais quelle pauvreté de signes cliniques pour une maladie si riche !

1°- Nous n'avions pas d'exophtalmie qui donne l'aspect si particulier du regard dit " en batracien".

2°- Nous n'avions pas non plus de diabète insipide.

3°- Nous n'avions pas d'hépatosplénomégalie.

4°- Les lacunes osseuses ne présentaient pas histologiquement l'aspect retrouvé habituellement dans le Hand-Schüller-Christian.

5°- Pas de lésions cutanées xanthomateuses, telles qu'on les rencontre habituellement, c'est-à-dire :

- soit une éruption fait de papules peu nombreuses siégeant sur le thorax, l'abdomen, le cuir chevelu ; ces papules augmentant progressivement de volume jusqu'à atteindre parfois quinze millimètres, passant d'une teinte rouge à une teinte violacée puis brunâtre ; elles sont molles et élastiques, posées sur une peau saine.

- soit une éruption cutanée écailleuse papuleuse, grasse, ressemblant à une dermatite séborrhéique, envahissant généralement la tête, la poitrine, le cou et les épaules, avec tendance à la généralisation.

Le point important était l'aspect spumeux de certaines cellules des coupes ganglionnaires. Mais sur le plan évolutif, rien n'est venu confirmer ce diagnostic car il n'est pas apparu d'exophtalmie. Cependant, un an et demi après le début de sa maladie, une soif anormale nous avait fait craindre l'apparition d'un diabète insipide, mais tout est rentré dans l'ordre.

Actuellement, il semble que l'on puisse parler de guérison : l'état général est bon, il n'y a plus d'adénopathie, la formule sanguine est normale, les radiographies du crâne montrent la disparition progressive de la dernière lacune pariétale.

Nous avons cherché cependant à voir si cet "aspect de réticulose de surcharge" ne correspondait pas à d'autres maladies que le Hand-Schuller-Christian. Les réticuloses de surcharges ont donné lieu à de nombreux travaux et ROWLAND créa le terme de dyslipoidose dans le cadre duquel on distinguait trois maladies :

- La maladie de Gaucher ou dyslipoidose à cérébroside.
- La maladie de Niemann-Pick ou dyslipoidose à phospho-lipides
- La maladie de Hand-Schuller-Christian ou dislipoidose cholestérolitique.

Notons en passant que c'est TANNHAUSER, en 1947, qui le premier revint sur cette théo-

rie ; la plupart des auteurs sont maintenant d'accord pour distraire des dislipoidoses le Hand-Schuller-Christian. En effet, dans ce dernier, la cholestérolémie est le plus souvent normale, comme dans notre cas. Dans la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick, et sa parente "génotypique" la maladie de Tay-Sachs, le système réticulo-histiocytaire est le siège d'une surcharge lipoidique avec des aspects histologiques de cellules spumeuses, mais cette surcharge est due à une viciation primitive et hérédofamiliale (sexe féminin et race juive) du métabolisme des lipides. La surcharge déborde d'ailleurs souvent les éléments du système réticulo-histiocytaire. Cliniquement d'autre part, la maladie de Gaucher a peu de points communs avec notre cas, sauf la forme du nourrisson qui se présente en particulier avec des adénomégalies, de la fièvre et des signes osseux. L'évolution vers la guérison par splénectomie donne à cette maladie sa parfaite autonomie. La maladie de Niemann-Pick semble être la plus proche, mais l'association de lésions oculaires, de malformations, de troubles psychiques graves et la présence de cellules caractéristiques par leur aspect en "framboise" permet de la distinguer.

Ainsi nous arrivons à la fin du temps de l'évolution de notre cas et tour à tour, la petite Nadine R... nous est apparue comme présentant un Hodgkin, un Letterer-Siwe, un Hand-Schuller-Christian, tandis qu'évoluait un granulome éosinophile à localisation crânienne sans qu'à aucun moment elle n'évolue jamais précisément vers l'un d'eux.

COMMENTAIRES

- 3 -

Nous venons d'étudier notre observation dans l'optique étroite de sa propre évolution. Nous allons maintenant essayer, en la rapprochant ou en la distinguant des cas rapportés dans la littérature, de la situer dans le contexte de la théorie actuellement admise par la plupart des auteurs. Mais avant de le faire, passons en revue l'évolution des idées sur le sujet depuis la première description de HAND en 1893.

° °

En 1893, HAND dans un article intitulé "Polyurie et tuberculose" décrit le cas d'un petit garçon de trois ans présentant une polyurie, une hépatomégalie, une splénomégalie, des pétéchies, une exophtalmie et des lacunes au niveau du squelette et une hypotrophie importante. Une tuberculose associée ainsi que l'aspect des lésions étudiées post-mortem au niveau du crâne et des poumons l'amènent à penser qu'il s'agit d'une forme atypique de tuberculose.

Onze ans plus tard, KAY décrit le cas d'un enfant de 7 ans présentant une exophtalmie, une polyurie et des lacunes osseuses au ni-

veau du crâne.

SCHULLER en 1915 rapporte le cas d'une petite fille de 5 ans qui en plus de lacunes osseuses à "contours géographiques" au niveau du fémur, des iliaques et du crâne avait une exophtalmie et un diabète insipide ; il décrit ensuite le cas d'un garçon de 16 ans cliniquement semblable.

Pour compléter la triadé bien connue, CHRISTIAN en 1920 rapporte le cas d'une fillette de 5 ans présentant des lacunes osseuses, une exophtalmie et un diabète insipide.

HAND, en 1921, reconsidérant son ancien cas et celui de Kay, cas présentant entre eux une grande ressemblance, pense avec SCHULLER et CHRISTIAN qu'on est en face d'une entité clinique encore jamais décrite ; mais HAND conteste la conception de SCHULLER et de CHRISTIAN qui voient à l'origine de cette maladie un dysfonctionnement hypophysaire et à l'appui de cela HAND note en particulier l'absence de diabète insipide dans quelques cas et la présence de lacunes osseuses avant l'apparition du diabète insipide chez d'autres. Il propose que le diabète insipide soit dû à l'atteinte secondaire de l'hypophyse par le processus pathologique.

Bien que les noms de HAND, SCHULLER et CHRISTIAN aient été réunis pour désigner la maladie, THOMAS SMITH en 1865, soit 28 ans auparavant, citait le cas d'un enfant ayant de nombreuses lacunes craniennes, une toux rebelle et un impétigo de la tête ; à l'autopsie de cet enfant, les lacunes osseuses étaient comblées par une matière molle et jaune.

THOMSON, KUGAN et DUNN, en 1925, pensent en accord avec HAND qu'il ne s'agit pas d'une maladie primitivement d'origine hypophysaire; dans leur cas, celui d'un enfant de 9 ans, avec diabète insipide, exophtalmie et lacunes craniennes, il n'y avait en effet pas d'atteinte évidente de l'hypophyse par le processus infiltrant, mais une atteinte de l'hypotalamus leur suggérant que le diabète insipide était plutôt secondaire à ce fait. SCHULLER revoyant son propre cas, celui de CHRISTIAN et un cas de HOCHSTETTER maintient son point de vue et parle alors "de dysostose hypophysaire".

THOMSON, KUGAN et DUNN sont aussi à l'origine de la première autopsie complète et les premiers parlent de surcharge graisseuse. C'est ROWLAND, en 1928, qui contribue le plus à la compréhension de tous ces cas qu'il revoit et rapportant deux cas personnels, présente une excellente discussion clinique et histologique ; cependant il rapporte la maladie à une dégénérescence xanthomateuse du squelette, considérant le trouble du métabolisme des lipides comme *primum movens*. PICK, en 1933, soutient la même théorie. COWIE et MAGIE, en 1934, étudiant des pièces d'autopsie fournies par LICHTY trouvent dans les tissus atteints une teneur élevée en lipides dans lesquels le cholestérol entre pour 50 p.cent. Ces faits sont soutenus en 1941 par FREUD et ses coll. En 1935, SMITH considère la maladie de Hand-Schuller-Christian comme une histiocytose lipoïdique et en 1938 THANNHAUSER et MAGENDANTZ pensent qu'il s'agit d'une xanthomatose primaire de type cholestérolinique ; ils pensaient qu'un trouble primaire héréditaire du système enzymatique intracellulaire en rapport avec la formation du cholestérol à l'intérieur des

histiocytes et des cellules réticulaires pré-disposait à une accumulation anormale de cholestérol et ainsi les transformait en cellules xanthomateuses. Jusqu'en 1947 le Hand-Schuller-Christian est donc considéré comme une dylipofidose.

Ce n'est qu'en 1947 que THANNHAUSER commence à revenir sur cette opinion et, à partir de ce moment là, la plupart des auteurs avec LICHTENSTEIN écartent l'idée de trouble du métabolisme lipidique primitif.

Jusqu'en 1938, l'attention n'avait pas été attirée sur la possibilité de liens étroits entre la maladie de Hand-Schuller-Christian et la maladie de Letterer-Siwe bien que LETTERER ait décrit son premier cas en 1924 et SIWE en 1936 ; en fait, ce sont ABT et DENENHOLZ, en 1936, qui décrivirent comme une entité nosologique cette maladie du jeune enfant se manifestant par une hépatomégalie, une splénomégalie, des pétéchies, une anémie, des lésions du squelette et des adénopathies; SIWE décrivait une hyperplasie généralisée du système réticulo-endothélial avec prolifération importante au niveau de la rate, du foie, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse sans surcharge lipidique. Il est intéressant de noter que le cas de LETTERER ne présentait pas de lacune osseuse et que le cas original de HAND en 1893 s'adapte étroitement à cette description clinique. En 1941, en France, CATHALA et BOULANGER présentent le premier cas français d'ailleurs atypique. C'est en 1951 que VESLOT présente une forme complète du nourrisson.

En 1940, LICHTENSTEIN et JAFFE proposent le terme de "granulome éosinophile" pour désigner une lésion osseuse nouvelle formée microscopiquement de macrophages et de nombreux éosinophiles ; ils renvoient la littérature à ce moment là et rapprochent de leurs cas ceux de FINSY (1929), MIGNON (1930) et SCHOINER (1938).

La même année, OTANI et EHRLICH rapportent quatre cas semblables qu'ils désignent sous le terme de "granulome solitaire des os" et attribuent au traumatisme un rôle déclenchant.

FINSY et ses coll. décrivent une lacune crânienne chez un garçon de 15 ans, l'appellent "myélome éosinophile". Histologiquement éosinophiles et polynucléaires neutrophiles reposent sur un fond de prolifération de cellules réticulo-endothéliales.

WALLGREN, en 1940, FARBER en 1941, GREEN et FARBER en 1942, GRASS et JACOX, MALLORY sont les premiers à décrire ces trois états comme des manifestations d'une même entité clinique.

Au contraire SIWE et OTANI pensent que ce sont des entités différentes tant cliniquement qu'anatomiquement. En France, SACREZ et ses coll. dans un article publié en 1953 partagent aussi ces vues opposant la tendance destructive du syndrome de Schuller-Christian au fait que la réticulo-histiocytose maligne ou maladie de Letterer-Siwe ne détruit jamais le squelette réticulinique de l'organe ou du tissu dans lequel elle se développe opposant ainsi les lésions purement cellulaires de la réticulo-histiocytose maligne à celle de la maladie de Schuller-Christian aboutissant à

la nécrose d'une part et à la sclérose d'autre part. Surtout ces auteurs insistent sur les cellules à inclusions cholestériniques de la maladie de Schuller-Christian à la période d'état, cellules que l'on ne retrouve jamais dans la maladie de Letterer-Siwe.

Cependant l'hypothèse de WALLGREN est admise par la plupart des auteurs et l'on peut citer les travaux dans ce sens de JAFFE et LICHSTEIN en 1944, d'ENGELBRETH-HOLM, TEILUM et CHRISTENSEN la même année.

C'est cependant le travail de LICHTENSTEIN en 1953 qui est le plus démonstratif à l'égard de l'identité de ces trois maladies ; il revoit tous les cas basés sur une étude histologique sérieuse et conclut que le processus pathologique de base a son origine dans une réponse histiocytaire de type irritatif et que l'on est en face de phases différentes d'un même processus réticulaire de base. Il propose le terme d'"histiocytose X". De nombreuses publications sont venues étayer cette hypothèse et l'on peut citer parmi les plus récentes celle de J.P. ARCOMANO, J.C. BARNETT, H.O. WUNDERLICH et celle de HAROLD et OBERMAN en 1961.

° °

Nous venons de voir au cours de l'histoire que deux théories s'affrontent sur le plan nosologique :

1°- Les dualistes et les trialistes ; c'est la théorie des "Anciens" et aussi d'auteurs contemporains tels que SIWE et SACREZ, qui séparent franchement maladie de Letterer-

Siwe, de Hand-Schuller-Christian et granulome éosinophile.

a) Du point de vue clinique :

- La maladie de Hand-Schuller-Christian est une maladie du début de la deuxième enfance. Elle se caractérise par un diabète insipide, une exophtalmie, des lacunes cranien-
nes, mais un ou deux symptômes peuvent manquer.

- La maladie de Letterer-Siwe survient le plus souvent dans la première enfance. Le tableau est grave d'emblée : fièvre avec atteinte de l'état général, hépato-splénoméga-
lie, adénopathie généralisée, anémie sévère.

- Le granulome éosinophile survient fréquemment chez le grand enfant ou l'adulte jeune et se résume à un granulome osseux solitaire sans atteinte de l'état général.

b) Du point de vue évolutif :

- Maladie de Hand-Schuller-Christian : évolution chronique s'étendant de plusieurs mois à plusieurs années ; pronostic variable mais sévère.

- Maladie de Letterer-Siwe : évolution rapide et fatale à brève échéance.

- Granulome éosinophile localisé : la guérison est de règle même sans traitement.

c) Du point de vue histologique : Nous sommes en présence dans les trois cas d'une prolifération des éléments du système réticulo-histiocytaire des divers tissus, prolifération qui reste limitée à l'organe atteint sans jamais le déborder. Mais pour chaque forme existe un critère histologique :

- Maladie de Hand-Schuller-Christian :
cellules spumeuses.

- Maladie de Letterer-Siwe : diffusion
des lésions sans surcharge lipidique

- Granulome éosinophile : éosinophiles en
grand nombre avec tous les stades intermé-
diaires entre la cellule réticulaire chargée
de granulations éosinophiles et le polynu-
cléaire éosinophile.

SACREZ et ses coll. insistent sur certains
points pour distinguer la maladie de Letterer-
Siwe de la maladie de Hand-Schuller-Christian :

- La réticulose histiomonocytaire ne détruit
jamais le squelette réticulinique de l'orga-
ne, tandis que la maladie de Hand-Schuller-
Christian a une tendance destructive.

- Les lésions de la réticulose histiomo-
cytaire restent purement cellulaires, celles
de la maladie de Schuller-Christian aboutis-
sent à la nécrose et à la sclérose.

- Les plasmods multinuclées de la réticulose
histiomonocytaire sont différents des cellu-
les géantes de la maladie de Schuller-Christian.

- Il n'y a pas de cellule à inclusions cho-
lestéroliniques dans la réticulose histiomo-
nocytaire alors qu'on en observe de façon
constante dans la maladie de Schuller-
Christian à la période d'état.

2°- Les unicistes ; théorie des "modernes".
En 1940, WALLGREN émit le premier la théo-
rie suivant laquelle nous étions en présence
de trois manifestations d'une même entité
nosologique en s'appuyant à la fois sur des
formes de transitions et sur des formes évo-

luant d'un type dans l'autre ; il faut rapprocher notre observation de ce dernier mode évolutif car, bien qu'à aucun moment notre malade n'ait présenté soit un Letterer-Siwe, soit un Hand-Schuller-Christian tandis qu'évoluait des lacunes osseuses à type de granulome éosinophile, nous sommes cependant passés d'une affection d'allure maligne avec intense prolifération réticulaire à une affection chronique avec cellules spumeuses.

L'analyse critique des différents signes et symptômes montrent qu'en fait l'opposition entre ces différentes affections est beaucoup moins nette et que les critères qui les opposent méritent d'être discutés :

A - Les critères cliniques :

- L'âge : le Letterer-Siwe serait l'apanage du nourrisson, or la petite Nadine a maintenant 3 ans $\frac{1}{2}$, elle a commencé sa maladie à l'âge de 13 mois, ce qui est classiquement en faveur d'un Letterer-Siwe donc de très mauvais pronostic. De plus, nous avons vu que le quart des malades vivants et en bonne santé sur une statistique de 40 cas (OBERMAN) avait 3 ans ou moins au début de leur maladie ; BOULANGER a présenté un cas de Letterer-Siwe chez un enfant de 11 ans et 3 cas chez des malades dont l'âge se situe entre 30 et 6 ans. De même dans une statistique d'AVERY, sur 29 malades atteints de Hand-Schuller-Christian, 11 avaient moins de 2 ans, limite d'âge que l'on retrouve dans 43 cas sur les 103 colligés par ATKINSON ; le granulome éosinophile se voit aussi chez le nourrisson (CATHALA et AUZEPY) et chez l'adulte (MAY, un cas de 40 ans).

- La fièvre est un symptôme inconstant ; elle est le plus souvent peu élevée, intermit-

tente et affecte des types divers ; si elle est plus fréquente dans le Letterer-Siwe on la retrouve aussi dans le Hand-Schuller-Christian.

- L'hépatomégalie se rencontre dans les trois formes et ne présente pas de caractère particulier ; elle peut s'accompagner parfois d'ictère dû le plus souvent à une compression des canalicules biliaires par la prolifération réticulo-histiocytaire ; c'est un symptôme fréquent en rapport avec la richesse du foie en tissu réticulo-histiocytaire.

- La splénomégalie n'est pas plus l'apanage d'une des trois formes ; la rate est ferme, lisse, se contractant bien sous l'effet de l'adrénaline.

- Les lésions cutanées sont de nature très diverses et ainsi pour le Hand-Schuller-Christian on peut relever les termes d'"eczéma", "pétéchies", "dermatite séborrhéique", "rash papulo-érythémateux" "pustules", "squasmes", etc... De même dans le Letterer-Siwe on rencontre un purpura fait de pétéchies, purpura papuleux dont nous avons parlé ; mais on peut voir à sa place une éruption faite de petits nodules superficiels arrondis ou ovalaires de couleur ocre ou brune (cas de GRACIANSKY) ; le granulome éosinophile dans sa forme disséminée peut aussi comporter des lésions cutanées.

- Les localisations pulmonaires se voient dans les trois formes. Les aspects les plus souvent rencontrés sont soit des images de condensation lobaire, soit des images granuleuses, réticulées ou nodulo-réticulaires. On distingue ces derniers aspects de la miliaire par la prédominance péri-hilaire des

lésions. L'excavation des nodules réalise la pneumo-réticulose bulleuse de Julien Marie.

- Le diabète insipide et l'exophtalmie n'existent pas toujours dans le Hand-Schuller-Christian surtout chez le tout petit enfant chez lequel la maladie est le plus souvent pauci-symptomatique. On peut les rencontrer en outre également dans les cas de granulome éosinophile disséminé.

- Le diabète insipide serait dû pour AVERY, AFEE, et GUILD à une involution de la post-hypophyse ou de l'hypothalamus, ce qui n'est pas toujours vrai ; TANNHAUSER distingue d'ailleurs trois variétés de lésions pour l'expliquer :

- Soit une compression de la tige pituitaire due aux nodules xanthomateux siégeant dans la dure-mère

- Soit une compression de la région sous-thalamique (l'hypophyse restant intacte) par ces mêmes nodules

- Soit une infiltration par le tissu xanthomateux de la substance cérébrale.

L'examen radiologique montre parfois une destruction de la selle turcique, mais ce n'est pas la règle.

Ce diabète insipide, à début généralement insidieux, est d'importance variable. En moyenne, les sujets atteints de diabète insipide absorbent chaque jour 5 à 10 litres, ce qui est considérable pour un enfant et la polyurie oscille entre 3 et 6 litres. BARCO cite un cas dans lequel la polyurie at-

teignait 24 litres par jour. Cette polyurie est sensible à la post-hypophyse ; cependant un cas récent présenté par AMATO et GALLARO ne l'était pas.

- L'exophtalmie, le plus souvent bilatérale, est asymétrique. Son degré est variable pouvant parfois être très important et VAMPRE a vu une luxation des yeux chez un enfant après une crise de larmes. La pathogénie de l'exophtalmie est d'après SANGUINETTI (1933) la suivante : l'orbite est déformée par le ramollissement et la raréfaction osseuse des parois ; le plancher osseux du crâne peut être transformé en une véritable membrane sur laquelle vient appuyer la masse cérébrale sus-jacente d'où il résulte un aplatissement de la cavité orbitaire ; ce qui a pour effet de refouler en avant les globes oculaires.

B - Les critères radiologiques :

Les lacunes osseuses existent dans le Letterer-Siwe, dans le Hand-Schuller-Christian et le granulome éosinophile.

Sur le plan radiologique il n'y a aucun critère ni de forme ni de localisation qui permette de les distinguer dans chacune des trois maladies. Un caractère fondamental est "l'aspect d'ostéolyse de la lésion ; ostéolyse totale bien cernée avec autour une réaction dense de l'os aboutissant à un processus double de destruction et d'ossification". Leurs bords sont finement irréguliers, déchiquetés. Parfois unique, mais souvent multiple leur confluence donne alors au niveau du crâne l'aspect en "carte de géographie". C'est la radiologie qui permet le plus souvent de

les déceler hormis les cas où on les recherche cliniquement de façon systématique.

Cliniquement leur taille est variable, allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres et l'on trouve souvent au niveau des plus importantes, soulevant le cuir chevelu mais ne lui adhérent pas, une masse tumorale impulsive à la toux ; c'est le résultat du remaniement de l'os par le processus pathologique ; cette tuméfaction est faite d'une substance molle que l'histochimie révèle être du cholestérol.

C'est le crâne qui représente la localisation la plus fréquente ; dans une statistique d'OBERMAN portant sur 40 cas, 33 malades étaient porteurs de lacunes crâniennes se répartissant ainsi :

- 16 lacunes frontales
- 1 lacune du maxillaire supérieur
- 4 lacunes temporales
- 11 lacunes du maxillaire inférieur.

Elles peuvent être localisées au niveau des os courts ou au niveau des os longs ; FEVRE a décrit un stade précoce où la lésion débute au niveau du canal médullaire ; elle progresse, atteignant la corticale et peut entraîner une fracture pathologique. Le diagnostic différentiel est souvent difficile avec le kyste de l'os ; nous dirons avec TAVERNIER que "l'on ne peut pas ne pas être frappé par la diversité des aspects radiologiques tels que l'on peut se demander s'il s'agit bien de la même lésion". A la longue toutes ces lésions disparaissent, non sans remaniement important dans leur évolution : augmentation ou diminution de taille, disparition des premières lacunes, apparition de nouvelles ...

Deux localisations particulières ont des symptomatologies très spéciales :

- la localisation au niveau du temporal, en particulier au niveau de l'apophyse mastoïde est à l'origine d'otite moyenne et d'otite interne avec surdité ; c'est une localisation relevée fréquemment dans les publications récentes, mais "beaucoup d'otopathies d'origine granulomateuse ont pu être prises pour de banales manifestations de surinfection si fréquentes chez le nourrisson" dans le passé.

- la localisation au niveau du maxillaire inférieur (le maxillaire supérieur est rarement atteint isolément) donne une symptomatologie bruyante d'une part à cause de la présence des dents qui tendent à s'éliminer, d'autre part à cause du caractère hautement septique du milieu buccal.

C - Les critères biologiques :

Ils sont pratiquement nuls, aucun examen de laboratoire, malgré les progrès de la biologie, n'a donné de réponse constante qui puisse aider au diagnostic.

- La numération formule sanguine :

- L'anémie le plus souvent retrouvée dans la maladie de Letterer-Siwe, n'est cependant pas l'apanage de la maladie.

- La formule blanche ne présente aucune modification spécifique.

- L'éosinophilie sanguine fut considérée comme un signe important dans le granulome éosinophile mais c'est un signe tout à fait

inconstant et tout au plus admet-on maintenant la possibilité de poussée d'hyperéosinophilie intermittente.

- La monocytose sanguine est variable suivant les formes mais son existence a posé des problèmes diagnostiques avec les leucémies à monocytes que nous aborderons par la suite.

- Les plaquettes sont en nombre normal.

- Le myélogramme est le plus souvent normal.

- L'hypercholestérolémie a été considérée comme un signe important dans la maladie de Hand-Schuller-Christian à tel point qu'elle fut longtemps étudiée avec les dislipidoses, en fait son taux est le plus souvent normal.

- Lipidogramme et protéïnogramme n'ont rien montré de spécifique.

- La vitesse de sédimentation est accélérée.

D - Les critères évolutifs :

Il est certain que c'est là que les trois formes retrouvent une certaine individualité et l'on oppose l'évolution rapide du Letterer-Siwe à l'évolution chronique du Hand-Schuller-Christian et à la bénignité du granulome éosinophile ; mais comme dans notre cas il n'est pas rare de voir se transformer une maladie à évolution aiguë en une maladie à évolution subaiguë et d'assister à son passage à la chronicité, la thérapeutique n'étant peut-être pas étrangère à ce fait.

En effet toutes les possibilités de transformation sont possibles ; il a été rapporté quelques cas dans lesquels une maladie de

Hand-Schuller-Christian évolua vers une maladie de Letterer-Siwe et vice versa, d'autres cas aussi où les lésions les plus diverses de la maladie de Hand-Schuller-Christian furent trouvées au cours d'un granulome éosinophile (lésions pulmonaires, exophtalmie, diabète insipide) et ceux où un granulome éosinophile évolua vers une maladie de Hand-Schuller-Christian sous le masque d'un Letterer-Siwe. (Cas de OLMER).

Il n'est pas nécessaire d'insister davantage sur l'importance fondamentale que revêtent de tels faits sur le plan nosologique naturellement mais surtout sur le plan thérapeutique puisque, à leur lumière, la maladie de Letterer-Siwe n'est peut-être plus une condamnation sans appel.

E - Les critères histologiques :

Nous savons quels étaient ceux sur lesquels se basaient les tenants de la théorie dualiste. L'histologie qui a été leur plus solide espoir est en réalité, le point le plus controversé actuellement et même le plus sur argument en faveur de l'unicité.

Avant d'en reprendre les différents arguments un bref rappel de l'unicité du système réticulo histiocytaire est nécessaire.

° ° °

Si l'on doit à ASCHOFF et à KIYONO (1913) la première définition de l'appareil métabolique réticulo-histiocytaire, il faut remonter en 1891 pour trouver les premiers travaux sur les cellules histiocytaires. Citons aussi par-

mi les précurseurs METSCHNIKOFF (1892), MAXIMOV (1902), GOLDMAN (1909). En 1924 ASCHOFF reprend et complète la notion de système réticulo-histiocytaire. En 1922, CARREL et EBELING, puis LEWIS (1925), MAXIMOV (1926), THOMAS, CHEVREMONTE (1953) firent beaucoup progresser nos connaissances sur le système réticulo histiocytaire grâce aux cultures de tissus et à l'étude des phénomènes inflammatoires.

Le système réticulo-histiocytaire a une place toute particulière dans l'organisme. Il se trouve dans tous les organes, comparable en cela au sang et au tissu conjonctif qui ont d'ailleurs la même origine embryologique : le mésoblaste ou feuillet intermédiaire dont la position entre l'ectoblaste et l'endoblaste laisse déjà prévoir son rôle dans les échanges. A cette propriété d'ubiquité, il ajoute celle d'une grande activité qui lui est conférée par son état embryonnaire : "c'est le tissu embryonnaire de l'organisme non plus totipotent comme aux premiers temps de l'ontogenèse, mais encore omnipotent". Pour reprendre l'expression de COUTIERE : "Il est le maître du jeu, la vie elle-même conçue sous son aspect le plus pragmatique de nutrition, de reproduction, d'irritabilité".

Pour les embryologistes, le mésoblaste donne par la suite :

- des tissus cohérents qui se présenteront sous la forme d'épithéliums de revêtement : les mésothéliums.

- des éléments isolés, non cohérents : le mésenchyme qui formera le tissu conjonctif, ses dérivés et les cellules angioblastiques,

c'est-à-dire les endothéliums vasculaires, le tissu hématopoiétique et le SYSTÈME RETICULO-HISTIOCYTAIRE.

Ce rappel embryologique nous permet de comprendre l'importance des relations entre le système réticulo-histio-cytaire, le tissu conjonctif, les systèmes vasculaires, le sang et les tissus.

Quelles sont ses localisations ? On admet actuellement que le système réticulo-histio-cytaire comprend :

1°- les éléments réticulaires qui constituent la trame ou réticulum des organes hémo-et lymphopoiétiques : rate, moelle osseuse, nodules lymphoïdes des ganglions lymphatiques, des plaques de Payer et des amygdales.

La cellule réticulaire a un cytoplasme de forme étoilée caractéristique dont les prolongements s'anastomosent entre eux en un réseau à larges mailles ; le noyau varie entre 10 μ et 15 μ , clair, vésiculeux, de forme ovoïde, souvent encoché ou lobé ; on remarque un ou plusieurs nucléoles ; le cytoplasme est clair, acidophile. Les cellules semblent avoir un rapport étroit avec les fibres de réticuline ou fibres grillagées.

2°- Les cellules endothéliales qui délimitent les sinusoides, les lacunes et lacs sanguins, les capillaires des organes glandulaires : foie (cellules de Kupfer), pancréas, glandes surrénales, hypophyse, thymus, poumons (cellules à poussières), thyroïde.

Les cellules endothéliales sont aplaties, étirées ; leur noyau est aplati ; ces cellu-

les peuvent s'arrondir lors d'un processus d'hyperplasie.

3°- Les éléments du mésenchyme périvasculaire ; certaines zones sont particulièrement riches en éléments volumineux du système réticulo-histiocytaire tels les adventices des parois vasculaires ; ainsi les trouve-t-on en grande quantité dans les espaces de Kiernan et sous la capsule de Glisson.

4°- Les éléments réticulo-endothéliaux limitants qui se différencient au contact :

a) de l'ectoblaste : fibrocytes, réseau histiocytaire dermique. L'histiocyte est la cellule-type de ce genre, il ne se différencie de la cellule réticulaire que par son cytoplasme plus abondant ; sa mobilité entraîne son pouvoir phagocytaire et explique la présence dans son cytoplasme de débris nucléaires, hématies ...

b) du neuroblaste : élément de la mésoglie

c) de l'entoblaste: on a trouvé des cellules superposables aux cellules du système réticulo histiocytaire dans les cultures in vitro de certaines cellules de l'ectoblaste embryonnaire.

5°- Les éléments réticulo-histiocytaires circulants ; ce sont les monocytes du sang périphérique, de la lymphe et des liquides intercellulaires et les plasmocytes :

a) monocytes : ce sont les plus grands leucocytes. Le noyau est arrondi ou réniforme, son réseau chromatinien est épais, à mailles lâches, sans nucléoles. Le cytoplasme est abondant et parsemé d'une fine pous-

sière de nombreuses granulations azurophiles.

b) plasmocytes : ils ont l'allure des monocytes mais sans granulation azurophile. Leur cytoplasme est plus épais en périphérie, leur chromatine condensée en "rayon de roue".

Le système réticulo-histiocytaire possède donc deux prolongements, l'un tissulaire : les histiocytes, l'autre sanguin : les monocytes.

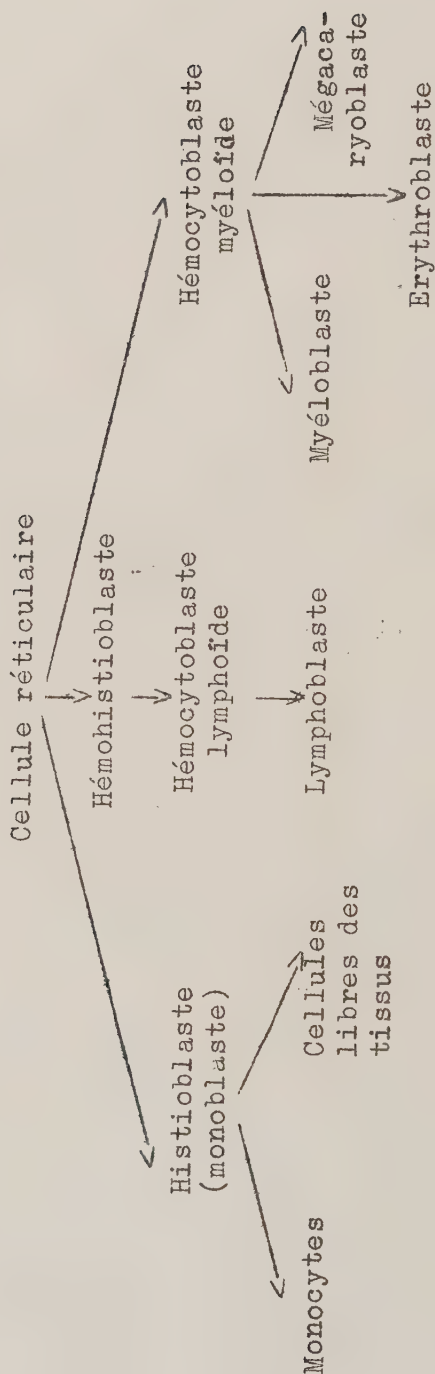
Nous verrons que si dans les réticuloses il y a prolifération de tous les éléments que nous venons de décrire, il y a aussi apparition de cellules atypiques.

Du point de vue physiologique, nous retiendrons parmi les multiples fonctions dévolues au système réticulo-histiocytaire :

1°-Fonction réticulaire : la reticuline est le produit essentiel du fonctionnement du système réticulo-histiocytaire ; c'est une macroprotéine fibrillaire dont la constitution chimique est proche du collagène. Ses fibres sont mises en évidence par l'argent.

2°- Activité par transformation de ses éléments :

a) Rôle érythro-leuco-poiétique



b) Transformation en cellules conjonctives pour aboutir à la formation de collagène.

3°- Fonction antixénique

a) Colloïdopexie : fonction qui s'exerce envers les colloïdes électro-négatifs et différente de la phagocytose ; ces colloïdes parvenus au sein du cytoplasme y sont accumulés, floculés et peuvent y persister un temps prolongé.

b) Phagocytose ou fonction macrophagique à l'égard de microbes entiers ; c'est aussi, en particulier, l'érythrolyse au niveau de la rate.

c) Fonction immunitaire : c'est au niveau des cellules du système réticulo-histiocytaire que se forment les anticorps ; elles sont aussi responsables des phénomènes d'allergie et d'anaphylaxie.

4°- La pinocytose : Absorption active des gouttelettes aqueuses par le cytoplasme (LEWIS 1931)

5°- Mobilité : dévolue aux monocytes et aux histiocytes mais aussi aux cellules momentanément fixes.

6°- Fonction diatonique : c'est la régulation de l'équilibre ionique plasmatique ; l'activité protéopexique des cellules du système réticulo-histiocytaire permettrait ce rôle.

7°- Fonction métabolique :

a) lipides : au niveau du foie et des poumons

b) fer : hémolyse au niveau de la rate

c) soufre et calcium.

- Toutes ces notions histologiques et embryologiques permettent de comprendre :

- QUE LE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, LE LETTERER-SIWE et LE GRANULOME EOSINOPHILE SONT TROIS RETICULOPATHIES.

En effet, elles correspondent à une prolifération des éléments du système réticulo-histiocytaire, prolifération faite d'éléments cellulaires typiques et atypiques :

1°- Eléments cellulaires typiques :

a) La cellule histiocytaire à partir de laquelle se fait surtout la prolifération ; mais nous l'avons vu, c'est une cellule libre, autochtone, très mobile du tissu conjonctif et dont les localisations sont très variées : du tissu conjonctif elle peut passer dans les liquides interstitiels, pénétrer les parenchymes des divers organes ; elle est douée d'un grand pouvoir phagocytaire, elle possède "toutes les propriétés de la cellule vivante isolée à la fois la plus simple et la plus complexe" (ROUSLACROIX).

Elle a la taille d'un grand lymphocyte 10 μ . Son cytoplasme est diffluent, mal limité, présentant souvent un aspect vacuolaire. Son noyau clair, échancré, a une chromatine peignée et peu nucléolée.

b) La cellule réticulaire ou cellule étoilée dont les prolongements s'anastomosent entre eux est caractérisée par sa grande taille. Son cytoplasme est peu abondant et peu colorable ; son noyau dont le réseau chromatinien est à larges mailles est gros et contient deux à trois nucleoles très nets.

c) La cellule monocyttaire dont la taille va-

rie de 15 à 25 μ a un cytoplasme abondant, clair, à peine basophile ; son noyau ovale ou réniforme est volumineux et clair. Le réseau chromatinien est d'une extrême délicatesse.

2°- Eléments cellulaires atypiques :
ce sont les cellules géantes.

a) Les cellules géantes dont la taille varie de 25 à 40 μ sont faciles à trouver et existent sur toutes les coupes. Leur noyau est clair et souvent irrégulier, anfractueux. Le protoplasme est pâle, très vacuolé, contenant de nombreux débris cellulaires et hématiques. Les mitoses sont très fréquentes et la plupart du temps normales. Ces cellules géantes peuvent se grouper en volumineux plasmodes.

b) Les cellules spumeuses doivent leur nom à l'aspect de leur cytoplasme littéralement bourré de graisse bien mise en évidence par certains colorants (Soudan)

3°- Nous n'avons pas parlé d'un type cellulaire que l'on rencontre souvent et que l'on ne peut classer dans les éléments cellulaires atypiques, sa seule atypie étant d'être là au milieu de cellules de même origine et autre que la sienne à première vue : l'éosinophile.

CAZAL en accord avec BEZANCON est partisan de l'origine locale histiocytaire du leucocyte éosinophile ; dans l'éosinophilie tissulaire "le leucocyte éosinophile n'appartient pas à la série granuleuse, c'est une cellule conjonctive, c'est un histiocyte". Plus récemment LAYANI et H. ASCHKENASY ont soutenu la même opinion.

- Ces notions permettent aussi de prévoir et d'expliquer :

- UNE DISSEMINATION plus ou moins grande des lésions en raison de l'ubiquité du tissu réticulo-histiocytaire.

- LA SURCHARGE METABOLIQUE et en particulier LIPIDIQUE grâce à la fonction essentielle antixénique du système réticulo-histiocytaire.

- LES LIMITES DE CETTE PROLIFERATION : avec l'atteinte du prolongement sanguin du système réticulo-histiocytaire, nous aurons une leucémie à monocytes, avec celle du prolongement tissulaire, nous aurons un sarcome ; nous avons peut-être là les deux formes limites de ce que nous appelons "histiocytose X" qui forme en somme le maillon central de la chaîne leucémie-histiocytose-sarcome.

Ce qui a amené les pathologistes à penser qu'ils étaient en face du même processus pathologique dans les trois maladies appelées Hand-Schuller-Christian, Letterer-Siwe et granulome éosinophile c'est l'absence de spécificité des lésions observées dans chacun de ces trois groupes ; les examens histologiques dans notre observation faits à trois reprises (au début de la maladie, au huitième mois, au quinzième mois) ont chacun montré des aspects différents et nous retrouvons de nombreux exemples de ce genre dans la littérature.

Notre cas se rapproche beaucoup d'un cas de SACREZ : il s'agissait d'un nourrisson de 5 mois $\frac{1}{2}$ qui présenta d'abord une hyperplasie réticulaire intense dans les sinus des ganglions, puis des cellules géantes, des histio-

cytes divers, et des cellules épithéliales faisant penser à une maladie de Letterer-Siwe; en fin d'évolution apparurent des cellules spumeuses bourrées de lipides que les colorations électives révélèrent être du cholestérol, prouvant ainsi qu'il s'agissait en dernier lieu d'un Hand-Schuller-Christian.

WALLGREN, ayant pratiqué l'autopsie d'un malade mort de Letterer-Siwe en un temps très court constata sur certaines lames la présence de quelques éosinophiles et de quelques cellules spumeuses, alors que tous les autres aspects étaient typiques de Letterer-Siwe. Faisant l'autopsie quelques années plus tard d'un malade mort de Letterer Siwe, dont l'évolution avait été prolongée, il fut surpris de trouver des aspects histologiques de Letterer-Siwe au niveau du foie et de la rate, alors que les poumons, le thymus, les lacunes osseuses étaient envahies de cellules spumeuses.

HENSCHEN au cours de cinq autopsies qu'il fit de sujets décédés de Letterer-Siwe trouva tous les aspects histologiques intermédiaires entre Letterer-Siwe, Hand-Schuller-Christian et granulome éosinophile, de plus, sur certaines lames, il remarqua des images de collagénisation où apparaissait du tissu conjonctif néoformé.

FIORI et PARENTI confirment par une biopsie un diagnostic de Letterer-Siwe, mais 10 mois plus tard à l'autopsie dans tous les organes envahis, ils mirent en évidence des cellules spumeuses.

De même DEBRE fit, chez une enfant présentant une éruption cutanée, des lacunes osseu-

ses et un diabète insipide, des biopsies cutanées et osseuses : au niveau de l'os, il s'agissait d'un granulome éosinophile, au niveau de la peau d'un syndrome de Letterer-Siwe.

LATIENDA dans un cas qu'il a observé a montré l'évolution vers la surcharge lipidique des histiocytes d'un granulome typique.

Dans une de ses observations, LAYANI eut la surprise de noter la disparition progressive des éosinophiles constatés sur deux biopsies de granulome faites à un mois de distance.

Tous ces faits ne retirent rien à l'importance de l'histopathologie qui reste l'ELEMENT D'APPOINT ESSENTIEL dans le diagnostic de ces réticulopathies.

Une coupe histologique est en effet toujours un fait morphologique fixé dans le temps et n'explorant qu'une localisation donnée.

On peut donc légitimement déduire de tous les documents étudiés deux notions capitales:

- AU COURS DE L'EVOLUTION, A DES EPOQUES DIFFERENTES LES LESIONS HISTOLOGIQUES SONT VARIABLES.

- DE PLUS, AU MEME MOMENT, EN DES LIEUX DIFFERENTS, ON PEUT TROUVER DES LESIONS-TYPE DU LETTERER-SIWE OU DE HAND SCHULLER CHRISTIAN OU DU GRANULOME EOSINOPHILE.

Tout ceci est particulièrement en faveur de l'unicité de ces trois formes et en 1944,

Engelbreth-Holm a proposé une théorie séduisante rendant compte de l'évolution des lésions histologiques :

- 1ère phase : PROLIFERATIVE. L'élément prédominant est la prolifération histiocytaire; on peut rencontrer quelques éosinophiles dispersés ou en petit groupe; les lymphocytes et les plasmocytes sont rares.

- 2ème phase : GRANULOMATEUSE. La prolifération histiocytaire continue, mais on trouve des amas d'éosinophiles; il y a néoformation de cellules géantes.

- 3ème phase : XANTHOMATEUSE. Il y a surcharge cellulaire en graisse neutre et en esters du cholestérol ce qui donne un aspect très particulier aux cellules que l'on désigne sous le terme de cellules spumeuses.

- 4ème phase : FIBREUSE. C'est la dernière étape vers la guérison; il y a neoformation de tissu conjonctif qui remplace les éléments cellulaires et libération des lipides.

Green et Farber ont décrit le même processus histologique au niveau de l'os.

En conclusion, nous pouvons donc avancer :

- Cliniquement : AUCUN SYMPTOME PRIS SEPARÉMENT N'EST L'APANAGE D'UNE FORME.

- Radiologiquement : Il est IMPOSSIBLE DE DIFFERENCIER L'ASPECT DES LÉSIONS OSSEUSES DANS CES TROIS MALADIES.

- Histologiquement :

a) Cellules RETICULAIRES, cellules

SPUMEUSES, INFILTRATION EOSINOPHILE
ne sont L'APANAGE D'AUCUNE FORME.

- b) Des prélèvements DIFFÉRENTS chez un MEME malade peuvent montrer DES TYPES HISTOLOGIQUES DIFFÉRENTS.
- c) Les lésions histologiques évoluent en quatre stades.

Nous sommes donc enclin à penser, malgré la position de Siwe et d'Otani qui parlent d'un "excès de simplification", que la théorie uniciste est la plus satisfaisante et comme l'écrivait Lichtenstein en 1953 : "les contributions récentes ont confirmé au delà de tout doute raisonnable le bon sens fondamental de l'idée que ces diverses affections citées représentent les manifestations étroitement unies d'une seule entité nosologique". Se référant à la prolifération histiocytaire essentielle de ces trois états et à leur étiologie inconnue, il les groupe alors sous le nom d'"histiocytose X". Mais ce n'était cependant pas le but de Lichtenstein en créant le terme d'"histiocytose X" de dénier toute valeur au Letterer - Siwe, au Hand-Schuller-Christian et au granulome éosinophile; il a simplement voulu abattre les murs qui les séparaient et les ramener au rang de syndrome.

°
° °

En effet, si statistiquement les symptômes cliniques, les images radiologiques, les aspects histologiques, permettent d'établir une classification, il est encore plus sou-

haitable de le faire à cause de la variabilité de l'évolution clinique et pour des raisons pronostiques.

La première classification donnée par les partisans de l'unicité de ces trois états fut celle de MALORY, en 1942, :

1. La maladie de Letterer-Siwe apparaît dans l'enfance; elle est caractérisée par une atteinte diffuse des parties molles et une issue fatale rapide.

2. La maladie de Hand-Schuller-Christian est la forme de l'enfant et de l'adulte jeune, caractérisée par l'atteinte des os et des parties molles.

3. Le granulome éosinophile est une maladie localisée à l'os avec peu ou pas d'extension aux tissus apparaissant chez l'enfant et l'adulte jeune.

En 1944, ENGELBRETH suggère une classification basée sur l'histologie :

1°) Stade prolifératif : Letterer-Siwe

2°) Stade granulomateux : Granulome éosinophile

3°) Stade xanthomateux : Hand Schuller Christian

4°) Stade fibreux : Guérison.

Nous avons vu les lacunes de cette classification.

En 1953, LICHTENSTEIN classe les histiocytoses en 3 phases du même processus de base initial.

Distribution des lésions	Expression clinique	Age
<u>Localisé</u> - à l'os : une ou plusieurs localisations - aucune complication viscérale discernable	Granulome éosinophile de l'os	Nourrissons Enfants Adultes jeunes
<u>Disséminé</u> - Evolution subaigue et chronique - Evolution aigue ou subaigue	-Syndrome de Schuller Christian (pas nécessairement la triade de Christian) -Maladie de Letterer-Siwe	Enfants Adultes jeunes Nourrissons, jeunes enfants au dessous de l'âge de 3 ans, occasionnellement

Cette dernière classification tend à restreindre le granulome éosinophile à un type de maladie localisé à l'os. Or, depuis cette classification on a rapporté des cas de granulome éosinophile à localisations multiples et associé à une atteinte viscérale.

Plus récemment, J.P. ARCOMANO et ses Collaborateurs proposent cette classification en se basant sur celle de LICHTENSTEIN;

1°) La forme Letterer-Siwe : maladie aiguë disséminée des nourrissons atteignant les parties molles avec lésions prédominantes viscérales et parfois l'os; son pronostic est fâcheux.

2°) La forme Hand-Schuller-Christian : maladie disséminée de l'enfant et de l'adulte jeune ayant une évolution chronique dont le pronostic est meilleur que dans le Letterer Siwe.

3°) Le granulome éosinophile, maladie chronique de l'enfant et de l'adulte jeune avec des lésions le plus souvent osseuses et parfois uniques. C'est alors le granulome solitaire de l'os, forme bien connue des orthopédistes; souvent localisé au fémur, il se manifeste toujours cliniquement soit par des douleurs, soit par une fracture spontanée; sa guérison n'est suivie d'aucune récurrence; il faut insister sur la bénignité de cette forme et sur le fait de sa localisation unique. Dans ce cas le pronostic est excellent. S'agit-il de la même maladie ?

Mais lorsque les lésions sont multiples et viscérales en particulier, le pronostic est alors analogue à celui de Hand-Schuller-Christian.

Si l'histiocytose X semble bien être à la lumière de tous ces travaux une conception nosologique très intéressante, il est beaucoup plus difficile de pouvoir la définir sur le plan pratique de la clinique quotidienne.

1°)- Dans sa forme diffuse, ubiquitaire, elle réalise une maladie de système touchant n'importe quel organe, aiguë ou subaiguë, se présentant sous le masque d'une affection fébrile au long cours d'une hémopathie, d'une maladie dysmétabolique.

2°)- Dans ses formes localisées, elle se présente le plus souvent comme une affection orthopédique, parfois sous un aspect tumoral.

Le lien commun est l'histopathologie, qui, rattachée à son contexte clinique montre une prolifération hypertrophique ou dystrophique du tissu réticulo-histiocytaire commun mais sans caractère indiscutablement tumoral. Cette prolifération est elle-même polymorphe dans le temps et selon les localisations.

Ne perdons pas de vue que l'essentiel reste à découvrir : l'étiologie, qui seule donnera l'argument décisif en faveur de l'une ou l'autre théorie. Ce fait acquis, s'éclaireront peut-être les raisons des réactions variables du malade car faut-il admettre que chaque organe réagit différemment et qu'à un moment donné nous ayons des lésions d'âge différent. Quelles peuvent en être les causes ? Est-ce la richesse de l'organe intéressé en tissu réticulo-histiocytaire ? Est-ce le degré de différenciation des éléments cellulaires de ce tissu ? Est-ce l'agent

causal qui crée par sa virulence propre et variable ces différences ou bien est-ce le sujet qui, par sa résistance à cet agent, provoque des localisations particulières ? Développons-nous en vieillissant une immunité qui mettrait l'adulte à l'abri de la forme aigue ?

-:-

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

Ainsi l'histiocytose X englobe non seulement les maladies de Letterer-Siwe, de Hand-Schuller-Christian et le granulome éosinophile mais aussi toutes les formes intermédiaires. Si histologiquement, la conception uniciste répond bien à un processus unique, c'est-à-dire à une prolifération du système réticulo-histiocytaire, cliniquement nous sommes en présence de symptômes si nombreux et si divers que l'on ne peut pas ne pas être troublé de les voir rattachés à une réaction unique d'un système de l'économie. Le clinicien au tout début de son examen risque fort d'être embarrassé sans l'appui de l'histologie pour formuler un diagnostic; voyons lesquels peuvent lui suggérer ses premières constatations.

Ce serait aller à l'encontre de la tendance uniciste que de traiter ce chapitre en ne considérant que le diagnostic différentiel des trois grands syndromes Letterer-Siwe, Hand Schuller Christian et granulome éosinophile, mais cela reviendrait à passer en revue toute la pathologie du nourrisson que de vouloir faire celui des grands symptômes de l'histiocytose X, simple corollaire de l'ubiquité et de la richesse physiologique du système réticulo histiocytaire.

Nous pouvons cependant restreindre le problème à l'étude des symptômes de début, qui,

isolés, peuvent poser des difficultés diagnostiques :

1°) - Les lacunes osseuses :

a) en cas de localisation osseuse unique :

- tumeur osseuse maligne : myélome solitaire, sarcome ostéolytique, sarcome d'Ewing.
- ostéomyélite
- gomme tuberculeuse ou syphilitique
- kyste de l'os.

2) en cas de localisations multiples:

- myélome multiple (éliminé par l'étude électrophorétique du serum)
- métastase osseuse.

La biopsie ou la ponction de la tumeur pourront trancher le diagnostic le plus souvent, mais il est un cas, comme nous le verrons plus loin, où l'histologie ne le fait pas toujours, c'est celui du réticulo-sarcome.

2°) - Le diabète insipide et l'exophtalmie étant rarement un signe de début et n'existant jamais seuls, ne posent pas de difficulté diagnostique.

3°) - L'otite : C'est un symptôme tellement banal chez l'enfant que le diagnostic d'otite dû à une localisation osseuse temporaire est rarement fait au début. Devant toute otite trainante, une radiographie du crâne et un prélèvement au niveau du conduit auditif apporteront la solution.

4°) - La chute inopinée des dents motivera pareillement une radiographie du maxillaire qui montrera alors une lésion d'ostéolyse.

5°) - Les manifestations cutanées de par leur grande variété ne sont pas d'un grand secours pour le clinicien; seule la forme purpurique par son aspect et sa localisation pourra orienter le diagnostic, mais là encore seule l'histologie pourra trancher.

6°) - Les troubles respiratoires; il est rare que devant une toux tenace résistant à tout traitement, le médecin ne pratique pas un cliché pulmonaire. L'aspect rencontré évoquera alors plusieurs diagnostics et ce n'est que sur la présence d'autres localisations que l'on pourra formuler celui d'histiocytose X.

Ainsi dans tous ces cas, c'est l'histologie qui donnera la réponse : prolifération des éléments du système réticulo-histiocytaire. Cette réponse est en elle une fin, mais c'est aussi le départ des principaux problèmes diagnostiques qui se posent :

1. Histiocytose X et dyslipoiïdose. Nous avons vu ce problème et l'accord de tous les auteurs pour distraire du groupe des dyslipoiïdoses la maladie de Hand-Schuller-Christian.

2. Histiocytose et leucémie :

Fièvre, tendance hémorragique et purpura, hépato-splénomégalie, adénopathie généralisée, voilà un tableau clinique qui s'applique aussi bien à une histiocytose X, type Letterer-Siwe qu'à une leucémie.

La biologie vient alors au secours du clinicien grâce à l'examen du sang et de la moelle osseuse; mais si le plus souvent, seule une anémie sera retrouvée, ce qui permettra de penser à un Letterer-Siwe, diagnostic confirmé par l'étude histologique des ganglions, on ne pourra cependant pas écarter ce diagnostic sur la présence dans la moelle osseuse et le sang circulant d'éléments anormaux de la série histiocytaire en particulier monoblastiques.

En effet, en 1949, THELANDER, CRANE et LANMAN présentaient le premier cas de réticulose X avec participation médullaire et sanguine. Depuis de nombreux cas identiques ont été rapportés.

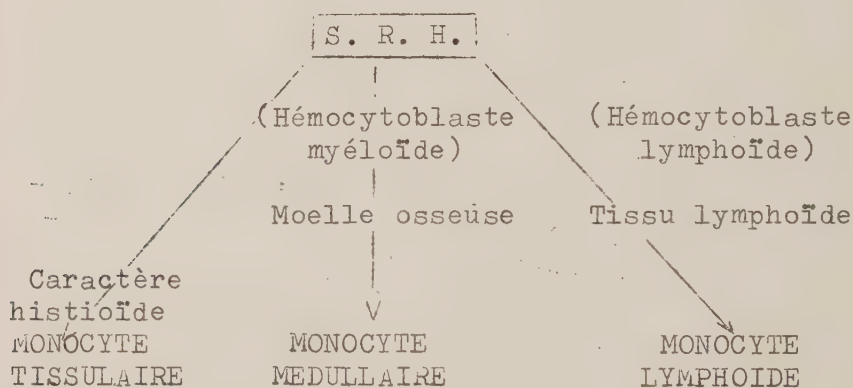
Il s'agit toujours de leucémies à monocytes, ce que l'on comprend aisément en raison de l'origine réticulo-histiocytaire de cet élément. A ce sujet, DREYFUS élargissant ce problème pense qu'il s'agit d'un processus identique et écrit "dans la réticulose histiocytaire, dans les leucoses il y a atteinte maligne diffuse des cellules du sang et de leurs ancêtres".

Ces faits ont été bien étudiés par OBERLING et GUERIN, FREUD, DENYS et MALBRAIN et par GUILHARD dans sa thèse. Il est classique de distinguer dans les leucémies à monocytes :

- a) Le type NÄEGELI
- b) Le type MARCHAL
- c) Le type SCHILLING

Certains auteurs ont voulu réduire le rapport histiocytose-leucémie à monocyte au seul

type Schilling en raison de l'aspect histologique du monocyte dans les deux autres types, lymphoïde dans le type Marchal, myéloïde dans le type Naegeli. CAZAL et BERTRAND ont bien montré l'origine unique du monocyte et l'aspect définitif différent qu'il prend en raison des intermédiaires.



Le type Schilling serait la forme la plus souvent observée en raison de la genèse directe du monocyte tissulaire ce qui entraîne aussi le caractère aigu des leucémies de ce type.

Nous venons de voir les formes leucémiques d'histiocytose X, mais la chaîne serait en quelque sorte rompue si nous ne parlions pas des formes aleucémiques; dans ce cas, la prolifération histiocytaire existe dans la moelle et non pas dans le sang; cette particularité est souvent retrouvée lors des autopsies d'histiocytose X d'allure maligne.

Nous n'avons pas abordé un problème un peu délicat, mais qui est en faveur de l'unité du Letterer-Siwe et du Hand-Schuller-Christian,

c'est celui des "xantholeucémies". THELANDER, puis FREUD et plus récemment DENYS et MALBRAIN rapportèrent des cas caractérisés par :

- Des xanthomes cutanés
- Une hépato-splénomégalie
- Des adénomégalies
- Une leucémie à monocyte

et qui évoluent vers la mort après un temps assez long. La surcharge lipidique, l'évolution subaigue incitent à ranger ces cas près de la forme Hand-Schuller-Christian.

ROWLAND, MERRIT et PAIGE, FALK et PRETL pensaient en raison du très jeune âge de ces sujets que le Hand-Schuller-Christian était pauci-symptomatique chez le jeune enfant et affectionnait particulièrement les localisations cutanées et hépato-spléniques. Cependant tout récemment LE COULANT et ses Collaborateurs ont publié un cas tout-à-fait semblable chez un adulte de 50 ans, la maladie évoluant durant 6 ans, la phase terminale étant caractérisée par une leucémie à monocyte. Les auteurs placent ce cas dans le cadre de l'histiocytose X de Lichtenstein près du Hand-Schuller-Christian.

Les expériences d'OBERLING et GUERIN dont nous avons parlées éclairent et vont dans le sens de ces constatations.

3. Histiocytose X et réticulo-sarcome.

Les relations entre ces deux réticuloses sont étroites et la différenciation parfois difficile. Cependant divers caractères les opposent :

a) L'histiocytose X se développe en plusieurs points simultanément ou successivement par dysplasie et sur des éléments réticulo-histiocytaires existant déjà, tandis que le réticulo-sarcome se développe par métastase et à partir de la cellule libérée par le foyer initial. Donc départ pluri centrique d'un côté à type d'"induction" et unicentrique de l'autre se propageant par métastase.

b) La capsule de l'organe atteint est toujours envahie dans le réticulo-sarcome, alors que dans les histiocytoses la prolifération ne déborde jamais et prend volontiers un caractère nodulaire.

c) A partir de la culture de tissus de réticulose histiomonocytaire on a obtenu des cellules de Sternberg, alors qu'on n'a jamais pu l'obtenir avec les cultures de tissus de réticulo-sarcome.

d) Le réticulo-sarcome a une cytologie monomorphe, constituée d'histiocytes d'allure maligne, sans cellule spumeuse ni éosino-phile.

Cependant l'erreur de diagnostic est fréquente. FEVRE cite un cas de granulome éosinophile étiqueté réticulo-sarcome, diagnostic rectifié quatre ans après à l'occasion de nouvelles localisations.

DREYFUS réfute toutes les oppositions que nous venons de citer et insiste en particulier sur les difficultés de distinguer certaines métaplasies de métastases.

BEYER, STOESSLE et ARDAY ont présenté récem-

ment le cas d'un enfant de deux ans présentant des signes hématologiques et cliniques de réticulose aigue maligne; cependant l'existence de tumeurs osseuses avec rupture de la corticale évoquèrent un réticulo-sarcome. Le refus de pratiquer l'autopsie ne permit pas de trancher la question. Les auteurs posent le problème des formes de transition réticulose, réticulo-sarcome et émettent l'hypothèse d'une réticulose pré-sarcomateuse.

REVOL et MOREL, en 1951, en accord avec DREYFUS, pensent que les deux affections sont assimilables.

4. Histiocytose X et maladie de Hodgkin

Nous avons particulièrement attiré l'attention sur les rapports de ces deux affections à l'occasion de la discussion de notre cas. Sur un plan plus général et en conclusion, nous pouvons dire que les points communs sont:

- la présence d'éléments monstrueux à noyau grimaçant, type Sternberg.

- le même caractère en culture de tissu; des travaux récents ont montré que des tissus de maladie de Hodgkin ou de réticulose histiomonocytaire aboutissaient en culture à la genèse de la cellule de Sternberg.

Ce qui les sépare c'est le défaut d'apport sanguin: pas de polynuclées; les éosinophiles sont des histiocytes à granulations éosinophiles et non des polynuclées (de GRAILLY). De toutes façons, il est des cas où seule l'évolution permet d'éliminer ou de confirmer l'un ou l'autre diagnostic.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

--:-

Nous venons de voir que les histiocytoses X peuvent poser au clinicien des problèmes en rapport avec des manifestations aussi bénignes que le granulome éosinophile et aussi malignes que la maladie de Hodgkin et le réticulo-sarcome. Nous pouvons donc déjà entrevoir que le pronostic de la maladie et son traitement iront du plus bénin au plus grave, du plus simple au plus complexe. Là encore s'impose donc la nécessité de classer à l'intérieur du cadre des histiocytoses X des formes au pronostic variable, donc au traitement différent.

Lorsque WALLGREN affirma les liens de parenté entre la maladie de Letterer-Siwe et la maladie de Hand-Schuller-Christian et lorsque FARBER y ajouta le granulome éosinophile, leur but était de regrouper les manifestations dépendant d'un même processus pathologique fondamental et d'étiologie inconnue; mais ce n'était que ramener les maladies au rang de syndrome; toutes les classifications actuelles s'appuient toujours sur ces trois termes qui marquent une étape dans l'évolution des histiocytoses X et sont l'essentiel du pronostic. "Le clinicien, dont le malade est le premier souci, doit être capable de reconnaître des syndromes bien nets que l'étiologie soit ou non connue car ainsi seulement il

pourra voir une idée précise du pronostic et de l'évolution" (SIWE).

Nous avons vu cliniquement chaque symptôme pris isolément ne fournit que peu d'indications valables sur l'évolution. Cependant statistiquement l'anémie, la fièvre, la splénomégalie, l'hépatomégalie et le jeune âge auraient un pronostic fâcheux.

D'autre part, les examens biopsiques ne sont d'aucun secours pour évaluer le pronostic : l'existence ou l'absence d'éosinophiles ou de cellules spumeuses ne permet en aucun cas de préjuger de l'évolution.

Il faut allier la clinique à l'histologie pour formuler un pronostic et les formes cliniques que représentent le Letterer-Siwe, le Hand-Schuller-Christian et le granulome éosinophile sont indispensables en cela; en partant des formes de bon pronostic vers celles de mauvais pronostic, nous avons trois étapes qui sont : le Letterer-Siwe, puis le Hand-Schuller-Christian et enfin le granulome éosinophile, toutes les formes intermédiaires étant représentées. Le pronostic sera donc aisé dans les formes schématiques; en dehors de celles-ci le signe le plus fidèle de l'issue finale est l'évaluation de la rapidité de l'évolution de la maladie ce qui demande plusieurs mois.

Nous avons relevé dans la littérature, à l'appui de cette opinion, les statistiques les plus fournies concernant les trois grands syndromes avec leur devenir; il ne faut pas leur attribuer une valeur absolue car le temps d'observation des sujets varie avec

les auteurs et les sujets stabilisés au moment de la statistique ont pu récidiver.

1°) GRANULOME EOSINOPHILE DE L'ENFANT

Auteurs	Nombre de Cas	Stabilisés	Décédés
Avery	9	9	0
Merman	13	13	0
Lefebvre	13	10	3
Leclerc	10	10	0
Oberman	15	15	0
	60	57	3

Décès : 5 pour cent

2°) HAND SCHULLER CHRISTIAN

Auteurs	Nombre de Cas	Stabilisés	Décédés
Avery	22	19	3
Jorgsholm	14	13	1
Oberman	17	6	9
	53	38	13

Décès : 25 pour cent.

3°) LETTERER-SIWE

Auteurs	Nombre de cas	Stabilisés	Decédés
Avery	2	0	2
Merman	4	0	4
Saenger	5	1	4
Lightwood	5	3	2
Oberman	6	2	4
	22	6	16

Décès : 72 pour cent.

Nous constatons donc une progression du pourcentage de mortalité allant de 5 pour cent pour le granulome éosinophile à 72 pour cent pour le Letterer-Siwe en passant par 25 pour cent pour le Hand-Schuller-Christian. Déjà nous pouvons entrevoir les incidences thérapeutiques de cette constatation. Traitement très actif, intensif et précoce dans le Letterer-Siwe, traitement de longue durée dans le Hand-Schuller-Christian, traitement simple et souvent couronné de succès dans le granulome éosinophile.

Là où jadis aucun secours thérapeutique ne venait soutenir la propre défense du malade, nous possédons aujourd'hui quelques drogues qui semblent susceptibles de permettre la survie dans les formes aiguës type Letterer-

Siwe, et "ainsi se crée une pathologie nouvelle permettant d'observer le passage entre les formes autrefois mortelles et les types évolutifs de gravité moindre qui, depuis WALLGREN unissent le Letterer-Siwe au Schuller-Christian, maladie du deuxième âge et ce dernier au granulome éosinophile des os, affection du plus grand enfant et de l'adulte". (WEILL et Coll.)

Quels sont nos moyens thérapeutiques ?

1°) Les médications à visée réticulo-endothéliale :

a) Les moutardes azotées : MERMAN et DARGEON ont obtenu une amélioration considérable dans un cas de Letterer-Siwe en employant ce produit à la dose de 0,4 mg par kilo de poids. Mais leur maniement difficile leur a fait préférer d'autres produits.

b) Les antifoliques : MERMAN et DARGEON ont obtenu de bons résultats avec l'aminoptérine à la dose journalière de 2,5 mg par kilo de poids par cure de 15 jours entrecoupée de période de repos de 15 jours.

c) Le purinéthol ou 6-mercaptopurine : CONGA et MAZZA ont publié de bons résultats avec l'emploi de ce produit. Tout récemment PHAM-GIA-CAN a publié un cas de Letterer-Siwe suivi pendant 5 ans; la dose journalière était de 2,5 mg par kilo de poids par cure de 3 mois entrecoupée d'un mois de repos; la maladie a évolué vers un Hand-Schuller-Christian et actuellement seule l'exophtalmie persiste; il signale la nécessité d'une surveillance régulière de la formule sanguine.

d) La corticothérapie : c'est actuellement le traitement le plus employé et aussi celui qui donne le plus d'espoirs. Le cortancyl par exemple est employé à la dose journalière de 2 à 4 mg par kilo de poids. Dans notre cas le cortancyl n'eut aucun effet ce qui semble aller dans le sens de ce que J.P. ARCOMANO et Coll. ont remarqué; chez 17 malades traités par les corticostéroïdes : 7 ont été améliorés et 10 n'ont pas réagi au traitement; ce sont surtout les formes aiguës, type Letterer-Siwe, qui ont bien réagi au traitement.

e) Le phosphore radio-actif : il peut être employé par voie buccale de la même manière que dans le traitement des leucémies; avant l'emploi de cette drogue, il est bon de déterminer les différences de fixation du produit au niveau des tissus sains et des tissus malades.

f) La colchicine : en intraveineux à la dose journalière de 3 mg (LENEGRE et SOULIER).

2°) La radiothérapie : SOSMAN, le premier, en 1930, présenta un schéma de traitement peu modifié depuis. CHILDS et KENNEDY, en 1951, insistent sur le fait que si les lésions doivent réagir elles le feront à des doses relativement faibles qui ne peuvent avoir de conséquences facheuses sur la croissance des os du jeune enfant en particulier.

Les doses habituelles sont de 50 et 100 r par séance; la dose totale par champ peut aller de 1.000 à 2.000 r. Dans notre cas le traitement par la radiothérapie fut le

suivant : 4 champs de 6cm x 6,2cm axillaires et 2 inguinaux, avec une dose journalière de 200 r et une dose totale de 2.000 r; l'effet fut spectaculaire. Il y eut une récurrence peu importante, six mois après qui céda au cortancyl; actuellement deux ans après la radiothérapie, notre petite malade est en parfaite santé.

3°) La chirurgie : Nous ne nous étendrons pas sur l'intérêt qu'elle présente pour le diagnostic en permettant les biopsies; l'acte chirurgical se limite le plus souvent à l'exérèse et au curetage des lésions osseuses.

4°) Les médications symptomatiques :

a) Les antibiotiques : ils ne sont pas tant faits pour lutter contre l'infection que pour éviter la surinfection susceptible de se produire avec la cortico-thérapie.

b) La post-hypophyse : en cas de diabète insipide, on l'utilise soit sous forme injectable, soit sous forme de poudre pour prise nasale; cette dernière utilisation est la plus courante.

c) Les transfusions sanguines en cas d'anémie; la technique consiste en petites transfusions (40 à 100 cm³) répétées.

5°) La vitaminothérapie : BARUDIERI a proposé un traitement "pathogénique" à l'aide de la vitamine C à haute dose.

6°) La vaccinothérapie : traitement à visée "pathogénique" lui aussi, sous la forme de tuberculino-thérapie et administration de B.C.G.

La plupart des auteurs sont d'accord sur les moyens à employer dans les différents cas que nous schématiserons ainsi :

1. Dans les formes disséminées, aiguës, type Letterer-Siwe :

Il faut d'abord essayer la corticothérapie associée à une antibiothérapie de couverture; en cas d'échec, on peut utiliser soit les antifoliques, soit la 6-mercaptopurine, soit le phosphore radio-actif (P 32). En dernier recours, SCHILDS et KENNEDY proposent une irradiation externe du type radiothérapie profonde à doses petites, fractionnées et pendant un temps assez long.

2. Dans les formes disséminées, chroniques, type Hand-Schuller-Christian :

Les mêmes thérapeutiques sont valables, mais la radiothérapie prend une importance égale à la corticothérapie; la radiothérapie sur les lacunes a donné de très bons résultats à tous les auteurs.

En ce qui concerne le diabète insipide, aucun traitement n'arrive à le guérir, seule la post-hypophyse permet de pallier ces effets.

3. Dans les formes localisées telles que le granulome éosinophile ;

Plusieurs attitudes sont possibles :

a) Abstention : La littérature abonde en guérisons spontanées de granulome éosinophile.

b) L'exérèse et le curetage chirurgical que l'on conçoit plus facilement faisant suite à la biopsie.

c) La radiothérapie locale, à doses fractionnées, ne dépassant pas au total 1.200 r par lésion. Certains auteurs pensent que l'association exérèse-radiothérapie donne les meilleurs résultats.

d) Dans sa thèse, HOLMER cite deux bons résultats avec le purinéthol à la dose de deux comprimés par jour pendant 4 mois.

De toutes ces thérapeutiques, il faut retenir la radiothérapie, thérapeutique locale souvent efficace et la corticothérapie, thérapeutique générale qui donne les plus solides espoirs.

ETIOLOGIE

-:-

Nous ignorons tout de l'étiologie. Elle est sans doute la même que celle des leucoses et des néoplasies, l'infection virale étant le plus souvent évoquée. Certains travaux d'Oberling, dont nous parlerons semblent confirmer cette hypothèse.

Un problème se pose tout d'abord: la maladie est-elle acquise ou congénitale ? La première hypothèse semble être la plus plausible, cependant des faits troublants ont été rapportés. FREUD a décrit trois cas d'histiocytose dans une même fratrie; SACREZ en 1954, FONTAN et Collaborateurs ont noté l'apparition de la maladie dès la naissance. BIERNAN a présenté le cas de jumeaux univitellins atteints de la même maladie. BECKEN et HOMIGAN ont rapporté des cas semblables; cependant l'atteinte d'un des jumeaux n'implique pas sa survenue chez l'autre (MOURIQUAND et FRANCOIS, HAVARD). Ces cas sont cependant encore trop peu nombreux pour que l'on puisse en tenir compte.

Dans le domaine des faits, nous pouvons constater que :

1°) La notion d'âge a une valeur statistique : les formes aiguës à évolution fatale sont l'apanage de la première enfance,

les formes chroniques le plus souvent bénignes, celui du grand enfant.

2°) Le sexe ne semble pas jouer un grand rôle; le sexe masculin serait peut-être plus souvent atteint, mais les pourcentages varient avec les statistiques.

3°) La race blanche est semble-t-il la plus atteinte, mais des cas ont été observés chez des sujets de race noire (AVERY) et de race jaune (WANG, PHAN-GIA-CAM).

4°) Le rôle du traumatisme souvent invoqué, en particulier dans le granulome éosinophile, n'a jamais pu être réellement prouvé.

Dans le domaine des hypothèses, notre connaissance d'agents provoquant une prolifération du système réticulo-histiocytaire pourrait nous permettre, en extrapolant, d'incriminer :

1. Les agents physico-chimiques : les rayons X, les goudrons de houille, les carbures anthracéniques et les substances radio-actives. WECHTL a décrit un cas de réticulose chez un radiologue qui avait présenté auparavant deux épithéliomas cutanés.

2. Certains facteurs carentiels : l'avitaminose A et l'avitaminose C seraient à l'origine de certaines réticuloses malignes. BABUDIERI et PEROSA ont remarqué une forte prolifération histiocytaire dans le scorbut expérimental.

3. Certains agents infectieux : OBERLING en modifiant par certaines modalités le virus de la leucose des poules ont pu déterminer chez la poule toute une gamme d'états morbides allant de la leucémie typique au sarcome et entre ces deux extrêmes toute une gamme d'intermédiaires : leucose associée à réticulose, réticulose histiocyttaire presque pure, sarcomatose généralisée.

PAGES, de son côté, en modifiant des bacilles tuberculeux a pu créer des lésions très voisines de celles de la réticulose histiocyttaire.

4. Des "facteurs multiples additionnés" selon CAZAL : l'action simultanée et convergente du bacille de Koch et d'un virus cytotrope spécifique serait une hypothèse intéressante.

5. L'étiologie tuberculeuse avait été soutenue par HAND en 1893; en 1951, un auteur espagnol J. GUASCH a prétendu tuberculiser le cobaye par inoculation de tumeurs osseuses. Ces faits paraissent actuellement fortuits.

La multiplicité de ces étiologies traduit bien notre ignorance et si l'étiologie virale est l'hypothèse la plus souvent émise, rien n'est encore venu aujourd'hui en apporter la confirmation; cependant l'avenir semble proche où l'on pourra remplacer le "X" de l'histiocytose X.

CONCLUSIONS

-s-

Il semble bien à la lumière des travaux modernes et notamment de ceux de Lichtenstein que l'on soit autorisé à admettre l'hypothèse de Walgren réunissant dans un même syndrome morbide ces trois réticulopathies que sont le granulome éosinophile, la maladie de Hand-Schuller-Christian et celle de Abt-Letterer-Siwe.

La présentation et la discussion de l'observation d'une enfant de 13 mois suivie pendant deux ans avec les diagnostics successifs, cliniques ou histologiques, de maladie de Hodgkin, réticulose, granulome éosinophile, Hand-Schuller-Christian n'a eu pour but que d'apporter un document supplémentaire à cette théorie uniciste de l'Histiocytose X.

Néanmoins, la pierre angulaire de cette unité lésionnelle manque encore tant qu'un facteur étiologique précis n'aura pas été découvert. Il semble toutefois que les travaux d'Oberling et de Guérin sur les leucoses des poules puissent laisser évoquer une origine virale et unique de cette Histiocytose X, car ces auteurs avec des virus modifiés ont pu provoquer tous les intermédiaires entre les leucoses, les sarcomatoses et les réticuloses.

Le point le plus marquant des recherches

de ces dernières années et notre observation semble en être un exemple, est la possibilité de transformation des différentes réticulopathies l'une dans l'autre sous l'effet du facteur temps.

L'apparition de drogues actives dans le domaine de la pathologie du système réticulohistiocytaire semble avoir créé ainsi des formes cliniques nouvelles en permettant aux malades de passer le cap de la période aiguë et en transformant leur affection en une maladie chronique (en particulier Letterer-Siwe vers Hand-Schuller-Christian).

La Preuve de l'Unicité devient ainsi Espoir de guérison.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : LELONG

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AMATO M., GALLORO V.

Hematologica 45: 1181.208, 1960

ARCOMANO J.P., BARNETT J.C., WUNDERLICH H.O.

Amer. J. Roentgen 85; 1394-401, mars
1961

AUBERTIN E., VILLAR J., MARTIN-DUPONT C.,
WONE C.

Jour. med. Bordeaux 138, 868-75,
juillet 1961

BACH D., BACH J., RAMSEYER M.

Schweig. medezin Woch. 91, 838-41,
juillet 1961

BEYER P., STOESSLE E., ARDAY M.

Arch. franç. Ped., T XVII, N°3, 1960

BRECKX Th.

Mémoire pour A.E., 1953

BRULE M., HILLEMANT P., DELARUE J.

Annales d'Anatomie pathologique, 1935,
T 12 N°7

CASTEL

Thèse médecine de Paris, 1952, N° 724.

CATHALA J., BOULANGER P.

Presse médicale, 7-10 mai 1941,
p. 497-499.

CAZAL

Les réticulopathies et le système réticulo histiocytaire.

CAZAL P. et BERTRAND

Paris Médical, 1945, 414-416

CHARDON B.

Thèse Médecine Paris, 1955, N° 620

CLEMENT R.

Presse médicale, 1961, 69, N°52

CLEMENT R., DUPERRAT B., GERBEAUX J., COMBES-HAMELLE A., Melle BOUVEAU

Presse médicale 22, avril 1953, 61, N° 28, p. 585.

DALLOUL H.

Thèse Paris, 1958, N° 841

DAWES J.D.K.

Journal Laryng otol. 68, N°9, septembre 1954

DENYS P., HALLET J.

Arch. franç. Ped., T XVII, N°8, 1960, p. 1043

DENYS P. et MALBRAIN

Arch. franç. Ped., T XI, 1954, p.713

FILLIOU P., LAMAS H., SABATINI R.

Soc. franç. Ped., 17 octobre 1961

FONTAN, VERGER, BENTEGEAT, Melle LASSERE et BABIN

Jour. méd. Bordeaux 183, année N°3, mars 61, p. 425

FONTAN, VERGER, BENTEGEAT, MOULINIER, Mme
BONNIN-MARTIN

Jour. Med. Bordeaux 183, année N°3,
mars 61, p. 426.

GILOT A.

Thèse médecine Paris, 1959, N° 458

de GRACIANSKY P., LECLERCQ R., Melle JANET,
DALION J.

Semaine des Hôpitaux 29, 1953, N°33,
p. 1643-47

de GRAILLY

Jour. Med. Bordeaux, 10, 886-892, 1952

GRAVELEAU D., NGUYEN-NGOC-HUY, TRAN-LU-Y,
Mme NGUYEN-THI-LONG et D. MAHODEAU

Semaine des Hôpitaux de Paris 36:
932-51, 28 mars 60.

GRAVELEAU D.

Vie médicale 42 : 1383-6, octobre 61

GRISLAIN J.R., KERNEIS J.P., LEMOINE P. et
BRUNEAU Y.

Arch. franç. Ped. T XIV, N°2, 1957.

GUILHARD J.

Thèse médecine Paris, 1957, N°816

KAPLAN M., GRUMBACH R., TETU A., LAU P.

Arch. franç. Ped. 1952, 9, 1, 236-253

LAYANI F. et ASCHENASY A.

Société médicale des Hôpitaux de Paris,
64, N°9,10,11 1948

LE COULANT P., TEXIER L., KERMOREC, ANDRE et
MALEVILLE J.

Bull. soc. franç. de dermato syphyl.
68 : 355-7, juin-juillet 1961

Bull. soc. franc. de dermat. syphyl.
68 : 355-7, juin-juillet 1961

LEGER, MEYNARD, BIRABEN
Jour. méd. Bordeaux, 1951, 128, 829

LEULIER D.H.
Thèse médecine Paris 1948

LICHTENSTEIN L.
Archiv of pathology, 56, 1953, p. 85

MOTILLON, PARVAIS, MORAS
Maroc médical, août 58

MUSSO
Thèse médecine Paris 1952, N° 1117

OBERLING Ch.
Le progrès médical, 10 juin 1953

OBERMAN H.A.
Pediatrics 28; 307-27, août 61

OLMER M.J.
Thèse médecine Marseille, 1959

PAQUELIN F.
Thèse médecine Paris 56, N° 393

PERODIAN
Thèse médecine Bordeaux 1959, N°190

PEETERS E.G., DAUBRESSE E.
Bruxelles méd. 41, 1629-48, 19 nov. 61

PHAM GIA CAN
Acta med. Vietnam, 1411-33, octobre
60

POUMAILLOUX M.

Anatomie du système réticulo-endothé-
liale

RIU R.G.

Thèse médecine Bordeaux, 1947-48,
N° 159

ROTH A., KAGAN P., BRINI A.

Annales oculistiques 194, 481-91, juin
61

SACREZ R., FRUHLING L., BEYER P., KLEIN P.,
WIENER J.

Pédiatrie VIII, 1953, p. 909-915

SACREZ R., FRUHLING H., BEYER P., KLEIN P.,
WIENER J.

Arc. franç. Ped. VI, 1949, p. 136-146

SACREZ R., FRUHLING H., BEYER P., Mme HEUMAN
Arch. franç. Ped., 1952, T IX p. 511-
515

SAENGER EL., JOHANSMANN-R.J.

Amer. J. Roentgen. LXXI, mars 1954,
p. 472-483

SARROUY Ch., SABATINI R., LORENZI Ch.

Algérie médicale, V, 60, juillet 56,
N° 7

THIERS H., COLOMB D., MOULIN G., MIRAILLET
P.

Bull. Soc. Franc. derm. syphyl. 68
119-20, janvier-mars 61

VERON

Thèse médecine Paris 1961, N° 664

VESLOT, GRAVELEAU D.

F.M.C., Pédiatrie III.

VESLOT, DUPPERAT, BROWYAERS, GARNIER, PELY
Arch. franç. Péd., T VIII, N°3 1951,
p. 235.

WEILL J., Mme BARUCH J., CORBIN R., DRAPEAU
P.

Bull. Soc. Med. hop. Paris 75 : 997-
1001, 1959

WEISENZANG-LEHMAN C.

Thèse médecine Paris 1951, N° 798

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

